FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N° 343

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Odile GLASER née MARCHAL

le 3 janvier 1934 à AMIENS (Somme)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ACCIDENTS TRANSFUSIONNELS CONSECUTIFS A L'ADMINISTRATION DE SANG CONSERVE BACTERIOLOGIQUEMENT SOUILLE

oOo

CONSIDERATIONS CLINIQUES, ETIOLOGIQUES, PHYSIOPATHOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES : A PROPOS DE SIX OBSERVATIONS INEDITES

Président : Monsieur D. CHRISTOL, Professeur .

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Odile GLASER née MARCHAL

le 3 janvier 1934 à AMIENS (Somme)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ACCIDENTS TRANSFUSIONNELS CONSECUTIFS A L'ADMINISTRATION DE SANG CONSERVE BACTERIOLOGIQUEMENT SOUILLE

oOo

CONSIDERATIONS CLINIQUES, ETIOLOGIQUES, PHYSIOPATHOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES : A PROPOS DE SIX OBSERVATIONS INEDITES

Président : Monsieur D. CHRISTOL, Professeur .

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique . .	BOUYSOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (S.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique . . SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseillers administratifs . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque . . Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Daniel CHRISTOL

Professeur Agrégé de Bactériologie à la Faculté de Médecine de Paris.

Chef de Service du Laboratoire Central de l'Hôpital Claude Bernard

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse après m'avoir guidé avec indulgence dans son élaboration.

Qu'il trouve ici l'hommage de ma respectueuse reconnaissance et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Robert ANDRE

Directeur du Centre Départemental de Transfusion Sanguine

En témoignage de gratitude pour la bienveillance de son accueil, pour les conseils qu'il m'a donnés et les précieuses observations qui sont à la base de ce travail.

A Monsieur le Professeur Jean HAMBURGER

Médecin des Hôpitaux
Professeur de Clinique des Maladies Métaboliques à la Faculté de Médecine de Paris.

En hommage de respectueuse reconnaissance pour les heures pleines d'enseignement passées dans les archives de son service.

A Madame le Docteur M. C. GANDRILLE

Chef du Poste de Transfusion de l'Hôpital Boucicaut

et à Madame le Docteur M. ALIBERT

Attaché au Poste de Transfusion de l'Hôpital de Boucicaut

En témoignage de profonde gratitude pour les travaux personnels dont elles se déssaisirent en ma faveur.

A Monsieur le Docteur JAULMES

Chef du Poste de Transfusion de l'hôpital Broussais

A Monsieur le Médecin-Colonel MAUPIN

Médecin-Chef du Centre de Transfusion et de Réanimation de l'Armée.

Pour la bienveillance de leur accueil.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Messieurs les Professeurs

A. LEMAIRE

J. BAUMANN

S. DE SEZE

R. TURPIN

P. MORIN

A mon grand-père,

A ma famille.

INTRODUCTION

Les accidents transfusionnels ont toujours été à l'ordre du jour des Congrès et des publications. C'est une preuve de leur fréquence, de l'importance et de la gravité des problèmes qu'ils soulèvent, mais aussi, dans une certaine mesure, de notre carence, signe d'une insuffisance de nos moyens dans le domaine de la prévention.

S'il en est de bien connus au premier plan desquels se placent les accidents par erreur de groupe, il en est au contraire dont l'étiologie et le mécanisme sont suffisamment rares pour être encore inconnus de la grande majorité des médecins : il s'agit des accidents par transfusion de sang conservé ayant subi une contamination bactérienne.

Or des travaux récents ont montré que de tels accidents sont en réalité moins rares qu'on ne le pensait antérieurement; ils ont aussi permis d'en mieux connaître le tableau clinique, l'étiologie bactérienne et la pathogénie . Malgré ces intéressants progrès scientifiques, la gravité de ce nouveau type d'accidents transfusionnels demeure considérable et la mort en marque le terme encore dans la majorité des cas, malgré les traitements curatifs les plus énergiques. Aussi le problème essentiel est-il celui de leur prévention, but auquel tendent actuellement tous les hémiobiologistes.

Ayant eu l'occasion de réunir, au cours de notre travail d'hémiobiologiste et malgré la relative rareté de ces cas, six observations personnelles et

inédites d'accidents liés à la transfusion de sang conservé bactériologiquement contaminé, nous avons projeté d'en faire le sujet de la présente thèse.

A propos de ces observations originales, nous donnerons une revue générale des faits qui se rapportent à de tels accidents : revue de la littérature médicale avec une étude statistique, tableau clinique et évolutif, discussion de l'étiologie bactérienne et de la physiopathologie, thérapeutique enfin et surtout moyens de prévention de ces redoutables complications de la transfusion sanguine. Signalons d'emblée l'intérêt que nous attachons à un facteur pathogénique particulier : le rôle possible des bactéries endogènes et des germes dits "de sortie" dans la genèse des souillures du sang conservé.

C'est pour nous un agréable devoir que de remercier Messieurs les Professeurs André et Hamburger ; ils nous ont aidée de leurs conseils et nous ont permis, avec beaucoup de bienveillance, d'utiliser pour notre travail les observations inédites que nous y rapportons. Nous tenons aussi à remercier ici tous les hématologistes ou hémiobiologistes qui nous ont éclairée de divers et précieux renseignements et nous ont permis de bénéficier de leur longue expérience : nous désignons ainsi Mesdames les Docteurs Gandrille et Alibert, le Médecin Colonel Maupin, le Docteur Jaulmes. Nous remercions spécialement Monsieur le Professeur Christol qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse et nous seconder constamment dans ce travail.

oOo

HISTORIQUE ET REVUE DE LA LITTERATURE MEDICALE

La gravité des accidents transfusionnels par incompatibilité de groupe a suscité, depuis le début de l'ère moderne de la transfusion sanguine, une grande émulation dans le contrôle des groupes et de ce fait une organisation telle que leur survenue s'avère de plus en plus difficile. Ainsi, à la suite des efforts de contrôle incessants auxquels les Centres de Transfusion se livrent, des résultats tangibles sont obtenus ; aussi à la condition expresse de garder l'attention en éveil, le péril des accidents d'incompatibilité semble en grande partie jugulé.

Mais la quiétude dans laquelle on s'était installé récemment fut troublée par la survenue d'accidents liés, non cette fois à des erreurs de groupage, mais à la contamination bactérienne du sang transfusé.

Plusieurs auteurs avaient déjà insisté sur la souillure possible du sang conservé et sur la nécessité de respecter, au moment du prélèvement, de strictes règles d'asepsie.

Schématiquement on peut dire que 3 grandes étapes historiques vont se succéder où le problème des souillures du sang conservé est étudié d'abord sur des bases théoriques, puis cliniques, enfin envisagé dans un but thérapeutique.

Première Etape

Elle comporte une série de recherches bactériologiques d'intérêt plus théorique que pratique. Aucun fait clinique précis n'est publié. Ces recherches surviennent d'ailleurs assez tard, chronologiquement, dans l'histoire de la transfusion sanguine.

Il faut en effet attendre I935 pour qu'apparaisse la première publication mettant en doute le pouvoir bactéricide du sang. Cette action bactériolytique est une notion ancienne. Behring le premier en I888 a montré le pouvoir du sérum du rat contre le bacillus anthracis . Il a même montré que le sang du rat peut in vitro empêcher la culture de la bactéridie charbonneuse et pense que cette propriété est la cause de l'immunité.

Ce dogme fut de nombreuses fois attaqué, mais jusqu'en I948, date où Pillemer découvrit la properdine, l'existence de cette barrière bactériostatique est considérée comme certaine et importante.

Depuis on considère qu'elle est malheureusement et sûrement faible et fragile.

La première publication qui attaque ce dogme fut faite par Karavanov (48) qui s'appuyant sur des contrôle bactériologiques de flacons de sang conservé mit en garde les esprits et insista sur la nécessité d'un contrôle de chaque flacon avant son utilisation sans aborder cependant les problèmes thérapeutiques et avant tout prophylactiques que sa découverte soulevait.

Bondarenko et Zaeva (12) en I939 reprennent le problème mais leur publication, en l'absence d'accidents cliniques connus, ne dépasse pas une sphère restreinte.

La même année, Novak (73, 74) pousse le même cri d'alarme : 50 % des flacons de sang conservé dont l'analyse bactériologique lui fut soumise étaient souillés.

Reissmann (82) en I942 donne une statistique moins pessimiste, mais toujours alarmante : 10 % des réserves de la Wehrmacht sont constituées de flacons de sang souillé. Il est le premier à signaler les accidents cliniques auxquels leur utilisation donne lieu, ces accidents étant d'ailleurs bénins et ne comportant qu'une réaction fébrile transitoire. Il est également l'un des premiers à souligner le rôle de la conservation stricte du sang à basse température, celle de 4° lui semblant optima.

Mais la même année, Hutton (43), reprenant les travaux précédents, constate qu'à certaines températures, se produit une diminution du pouvoir bactériostatique que le sang exerce vis à vis des bactéries et que cette diminution intéresse certaines souches ainsi susceptibles de résister au froid.

Stevens (9I), puis Bang et Paaby (8) serrent de plus près le problème bactériologique et insistent les premiers sur le caractère gram négatif des germes rencontrés, leur statistique apparait tout aussi importante que celle de Reissmann.

Enfin Stevens, puis Westphal (9I, 100) et ses collaborateurs isolent à partir de flacons de sang conservé et souillé une substance pyrogène qu'ils supposent élaborée ou induite par les bactéries de la souillure, substance dont le passage chez le receveur serait à l'origine des incidents sur lesquels Reissmann avait attiré l'attention.

Au terme de cette étape initiale, divers auteurs avaient souligné la fréquence des souillures dans les flacons de sang conservé, la persistance de ces souillures même à de basses températures de conservation, le fait qu'elles étaient essentiellement dues à des germes gram négatif, enfin leur rôle possible dans la survenue d'accidents jusqu'alors considérés comme bénins et marqués par un mouvement fébrile sans conséquence.

Seconde étape

C'est alors que s'ouvre la seconde étape où les données précédentes viennent s'enrichir d'observations cliniques d'évolution hélas trop souvent mortelle.

Certes quelques auteurs, Judine (46) notamment, avaient rapporté des observations de transfusion avec du sang de cadavre, laquelle transfusion était suivie d'accidents analogues à ceux qui seront imputés par la suite à une contamination du sang transfusé ; mais le premier accident mortel attribué à une contamination bactérienne du sang est rapporté par Officier (75) en I942. Il est bien probable que si ce cas est le premier rapporté dans la littérature, il n'est pas en fait le premier dans l'histoire de la transfusion de sang conservé, mais ceux qui le précèdèrent furent vraisemblablement mis à tort sur le compte d'une incompatibilité de groupe ou rapporté à toute autre étiologie.

L'année suivant, en I943, Mollison (69) rapporte un second cas ; plusieurs autres furent signalés la même année par Cofre (29) mais liés cette fois, non à l'administration de sang conservé, mais à celle de plasma conservé ; cet auteur souligne, dans la genèse de la souillure, le rôle très vraisemblable des manipulations auxquelles donne lieu la préparation du plasma.

Dès lors les observations d'accidents mortels se succèdent : Whitby (101) en rapporte 4 cas, Raijgorodsky (79) 5 cas, et ces deux auteurs, reprenant les travaux bactériologiques effectués antérieurement, trouvent à l'origine de la souillure des germes gram négatifs, coliformes, ou pseudomonas.

La seconde guerre mondiale ne fait qu'accroître le nombre d'observations rapportées : Raijgorodsky, Filatov et Winograd-Finkel (102) publient à tour de rôle des observations d'accidents mortels où la contamination se trouve liée à une insuffisance de stérilisation du matériel, ce que les conditions imposées par la guerre ne font qu'accroître. Trop nombreux ont été les accidents pendant

la période difficile de la guerre ; mais le retour de la paix n'a pas, pour autant, diminué leur fréquence.

En I95I, Braude et Caldwell (20, 26) en rapportent encore un cas chacun, Borden 2 autres, auxquels Stevens (9I) en 1953 en ajoute 5. Mais le grand mérite de cet auteur est d'avoir enfin su dégager le tableau clinique très particulier que réalise la transfusion de sang souillé. Ses prédécesseurs insistaient avant tout sur le collapsus qui dominait le tableau clinique. Stevens eut le mérite d'insister sur les caractéristiques propres de ce tableau : l'existence d'une fièvre associée et surtout de troubles digestifs avec vomissements et diarrhée donnant sa note très particulière au tableau réalisé.

Dès lors les publications se multiplient, contribuant à une meilleure connaissance de ce type d'accident. Heim en 1953 (1 observation), Matthes en I953 (2 cas) (65), de même que Heilmeyer (39) et collaborateurs (1 observation), Matthes à nouveau en I955 (2 cas). De toutes parts et de tous les pays, une fois l'attention attirée sur ce problème, les observations abondent : Mac Entegard (57) en I956, Braude (21) en I953 et (I9) en I955, Levanto (55) en I954, Mac Donald (56) en I954, Schostock (87) en I955, Lau (52, 53) en I957, Spielmann (88) en I957, Braude en I957, Heim et Hasse en I957, Hodnagy (40) en I958, Andresen (7) en I958, Maresch (58) en I958, Germain, Polacco et André (36) en I959, etc....

Toutes ces observations vont permettre de dresser le tableau clinique très particulier auquel la transfusion de sang souillé donne lieu, de préciser les caractères des germes responsables. Elles vont surtout ouvrir la troisième étape de l'histoire des accidents de contamination du sang conservé, l'étape thérapeutique.

Troisième Etape

Certes tous les auteurs, Braude le premier en 1953, avaient insisté sur la nécessité de corriger le collapsus vasculaire dès sa constatation, faisant de ce traitement une véritable urgence médicale ; il repose sur l'utilisation des vaso-presseurs que domine la nor-adrénaline. Mais ce traitement curatif trop souvent reste inefficace. C'est assez souligner l'importance capitale de la prévention à tous les échelons, prophylaxie qui constitue en fait l'essentiel du chapitre thérapeutique.

Tous les auteurs cités ont signalé la fréquence des fautes d'asepsie, tous ont insisté sur la prophylaxie de ces accidents, et certains sont allés jusqu'à placer au premier plan des préoccupations d'un centre de transfusion le problème de la pollution du sang conservé, en négligeant ceux que soulèvent la transmission des affections parasitaires, tréponémiques ou virales.

oOo

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Notre contribution personnelle et inédite à ces travaux a deux origines bien différentes :

- 4 observations proviennent du Centre de Transfusion de Boucicaut où Madame le Docteur Gandrille avait eu l'occasion de pratiquer les examens des flacons de sang supposé contaminé.

- 2 proviennent de la Clinique des Maladies Métaboliques (Professeur Hamburger, Hôpital Necker).

1ère observation - Mai 1964 -

Madame REI... Antoinette, 45 ans.
Service du Professeur GOSSET,
Hôpital SAINT ANTOINE .

Femme de 45 ans, transfusée pour la première fois le 7 mai 1964 pour une anémie de 3.100.000 GR succédant à hématémèses et meloena probablement liés à un ulcère du bulbe. Une seconde transfusion a lieu le samedi 16 mai, à 16 h., alors que la malade a une tension artérielle de 10,5/6 ; sa température est de 37°5.

Flacon n° 36.514 du Centre Départemental de Transfusion Sanguine.

Dès les premiers millilitres (appréciation de l'infirmière ; l'examen ultérieur du flacon confirme que la malade a dû recevoir au maximum 20 ml de sang) :

- douleur lombaire avec irradiation dans les membres inférieurs ,
- douleur abdominale à type de colique,
- frisson,
- vision trouble et xanthopsie,
- pas de céphalée, ni de dyspnée, semble-t-il.

Devant l'intensité des douleurs lombaires et abdominales, la malade appelle l'infirmière, qui arrête immédiatement la transfusion. Elle prend la tension : 10,5/6 ; le pouls : 96 ; la température : 38°.

- à 17 h , la malade émet une selle pâteuse,
  tension artérielle : 11/6
  un sondage ramène 250 ml d'urine claire ;
- à 17 h 30, le pouls, à 120, est faible ;
  tension artérielle : 9,5
- à 18 h , vomissements bilieux
  tension artérielle : 8
- à 18 h 30 apparaît un état d'obnubilation tel qu'à partir de ce moment, la malade ne se souvient plus de rien. Une sonde à demeure est placée à I9 h 30, ramenant 50 ml d'urine claire ;
  La malade reçoit un flacon de plasma, un flacon de mannitol.
- à 20 h , température à 40° - tension artérielle : 7
  40 ml d'urine, recueillie par sondage. Tension artérielle : 8

A ce moment , l'hémobiologiste (Dr LEBLANC) est alerté; il effectue les examens suivants :

. contrôle du flacon : 0, Rh + ;

.contrôle de la malade : 0, Rh + ;

. test de Coombs direct sur les hématies de la malade : négatif à l'aide de 3 antiglobulines différentes ;
. recherche des agglutinines irrégulières vis à vis des hématies-tests et des hématies du flacon : négative en sérum physiologique à 22° C, AB 37°, Coombs indirect.
. il n'y a pas d'agglutinines sur les hématies trypsinées ou bromélinées, à 22° C.
. le plasma de la malade n'est pas hémolysé.

Ces divers examens n'apportent aucun argument pour l'hypothèse d'accident immunologique. Par contre, l'examen au microscope en contraste de phase, d'une goutte de sang du flacon, entre lame et lamelle, décèle la présence de nombreux bacilles immobiles, à coloration bipolaire et le diagnostic de choc toxinique est porté.

- à 22 h, l'hémobiologiste conseille une perfusion de nor-adrénaline, mais celle-ci ne sera pas entreprise avant le lendemain.
- à 22 h : tension artérielle : 6
- à 23 h : tension artérielle : 6
  néosynéphrine intramusculaire
  urine, 100 ml, claire.

A partir de ce moment, la tension artérielle se maintiendra entre 7 et 8,5 et aucun traitement par les vaso-presseurs ne sera entrepris.

- à 4 h., transfusion de 400 ml de sang 0, Rh + ;
- à 8 h, 250 ml d'urine claire sont recueillis
- à 8 h 15, nouvelle transfusion de 250 ml de sang, 0, Rh +
- à 9 h , perfusion de 500 ml de sérum glucosé isotonique, contenant des ampoules de levophed cette perfusion durera jusqu'à 11 h. (on ignore si la totalité du flacon a été transfusée). En même temps, on transfuse un nouveau flacon de 250 ml de sang. Dès 9 h 30, la tension artérielle se maintient à 10/6 cependant, à 10 h, on met en perfusion 500 ml de mannitol.

- à 11 h : tension artérielle : 8,5/5 .

La concentration urinaire, sur l'urine de 2 heures, est de 4 g/litre. Pendant la journée, la malade est soumise à un traitement antibiotique :

solnicol - transcycline - pénicilline - colimycine -

Le collapsus persistera, avec une tension artérielle maxima aux environs de 8, jusque dans la soirée du 17, soit le lendemain de la transfusion, où la tension artérielle, vers 20 h., remontera spontanément à 10,5.

L'examen du flacon, effectué par le Docteur Gandrille, identifie le germe responsable : un klebsiella pneumoniae.

Le 19.5.64 :

- à l'état frais : nombreux germes immobiles ,
- gram : nombreux bacilles gram - encapsulés en diplobacilles ou courtes chaînettes,
- l'ensemencement sur bouillon gélose donne le 20.5.64 des colonies ayant les caractères habituels aux colonies d'enterobactéries ; une galerie de milieux de diagnostic est faite et permet de dire qu'il s'agit d'une klebsiella pneumoniae ou d'un aerobacter aerogènes.

En résumé, cette malade a reçu au maximum 20 ml d'un sang infecté par une klebsiella. Elle a ressenti une douleur abdominale immédiate et un collapsus s'est produit à retardement, la tension artérielle passant, pour la maxima, de 10,5 à 6, en 2 heures et demi.

Le traitement institué à ce moment : mannitol, plasma, transfusion, néosynéphrine, a été poursuivi malgré le diagnostic de choc toxinique porté à 23 h. par l'hémobiologiste, un accident immunologique pouvant être exclu.

Le collapsus tensionnel (tension maxima entre 6 et 8) s'est maintenu jusqu'au lendemain soir 20 heures, soit approximativement 28 heures, sauf

lors d'une courte interruption à la suite de la perfusion de levophed dans la matinée à 9 h. Ce collapsus semble avoir été spontanément réversible et l'on peut penser que si la chute tensionnelle a été relativement faible, c'est en raison de la petite quantité de sang toxique injectée (cependant, malgré cette petite quantité, le collapsus a persisté pendant 28 heures).

L'évolution heureuse de cet accident serait alors essentiellement due à l'arrêt immédiat, par l'infirmière de la perfusion du flacon dangereux.

oOo

Heure	Température	Pouls	T.A.	Urines	Médications
16 h	37°5		10,5		
16 h 10	38°	96	10,5		
I7 h			11	250 ml	
17 h 30		120 faible	9,5		
I8 h			8		
18 h 30			Obnubilation		
19 h 30				50 ml	1 flacon plasma 1 flacon mannitol
20 h	40°		7		
21 h			8	40 ml	1 flacon plasma 1 flacon mannitol
22 h			6		
23 h			6	I00 ml	Néosynephrine intra-musculaire
4 h			7		400 ml de sang O Rh+
8 h				250 ml	
8 h 15					250 ml de sang O Rh+
9 h			8,5		500 ml sérum glucosé isotonique + levophed 250 ml de sang
9 h 30			10		
10 h					500 ml mannitol
11 h			8,5		
durant la journée			8		Traitement antibiotiq.
20 h			10,5		

2e Observation - Août 1965

Madame MEL... Jeanne - 79 ans.
Hospitalisée dans le Service du Docteur DI MATTEO.
Hôpital Necker.

Madame MEL... Jeanne est hospitalisée depuis plusieurs semaines pour une anémie hypochrome d'étiologie indéterminée.

De nombreux examens d'abord n'apportent pas de lumière véritable sur l'origine de l'affection:
- radios d'estomac
- radios d'intestin
- urographie intra-veineuse
- ponction sternale

Puis une hernie hiatale est découverte. La malade, par ailleurs, est porteuse d'une phlébite et d'un foyer pulmonaire.

Enfin, tout récemment, avant l'épisode qui nous occupe, ses selles se décolorent et l'on découvre des sels et des pigments biliaires dans ses urines.

Cette femme a été plusieurs fois transfusée (7 fois) : transfusion isogroupe = A rhésus négatif.

Le 24.8.65 :

Une nouvelle transfusion est prescrite. Le flacon A rhésus négatif n° 12081 est transmis au service vers 10 h. La tubulure est posée sur le flacon vers 10 h.30, mais du fait des difficultés que l'on éprouve à piquer

la malade, c'est seulement vers 12 h que la perfusion est véritablement mise en route.

Alors que 100 ml environ sont passés, une demi-heure environ après le début de la perfusion, la malade ressent brusquement :

- un malaise général,
- frissons,
- agitation,
- élévation tensionnelle à 20/11 (normale 15 de maxima)
- douleur abdominale intense
- diarrhée incoercible,
- une douleur lombaire légère,

Secondairement, soit environ 1 h après le début :

- chute tensionnelle relative à 13/7,
- hyperthermie à 40 °,
- pas d'éruption.

L'ensemble évoque une toxi-infection grave .

A 13 h :

- on fait une hémoculture du sang de la malade.
- on fait de façon contemporaine une hémoculture du sang du flacon.

Vers 16 h :

- la tension artérielle est à 9 1/2 de maxima,
- une perfusion est mise en route avec :

néosynéphrine (6 ampoules/flacon)
hémisuccinate d'hydrocortisone
antibiotiques : pénicilline 10.000.000 unités
solnicol I, 50 gramme
colimycine

- la malade n'a pas uriné.

Le 25.8.65

9 h. l'hémoculture a poussé tant sur le sang du flacon que sur celui de la malade. Il s'agit d'un même germe. C'est un bacille gram négatif, difficile à identifier.

La tension de la malade se maintient satisfaisante sous néosynéphrine (4 à 6 ampoules/flacon, 2 flacons/24 heures).

La température reste aux environs de 40°.

Pas d'émission d'urine.

Le poste de transfusion de Necker est alerté à 9 h.30.

La malade est groupée à nouveau :

A rhésus négatif. Son sérum est clair, il n'y a pas d'hémolyse.

Le flacon incriminé est groupé lui aussi à nouveau : A rhésus négatif.

Le sang du flacon n'est pas hémolysé, il a un bel aspect (le prélèvement a été fait avec tubulure stérile).

On demande en outre d'envoyer le flacon à Saint Antoine, ainsi qu'un prélèvement frais du sang de la malade en vue d'une recherche d'éventuelles agglutinines irrégulières.

Le 26.8.65

La tension artérielle = 16 de maxima sous néosynéphrine

Température = 36°6

La malade a uriné quelques centimètres cubes.

Moelena et vomissements noirâtres non fécaloïdes sont notés.

Numération = 3.800.000 GR

60.000 GB avec 83 % de polynucléaires.

Hématocrite = 41 %

Urée = 0,95

RA = 24 volumes

Na = 145 meq

K = 5,1 meq

Le poste de transfusion se met en rapport avec le Centre de Transfusion de Saint Antoine pour obtenir, si besoin est, du sang compatible.

En effet l'hypothèse d'une agglutinine irrégulière ne peut être formellement écartée (Docteur Gerdal). L'examen bactériologique du sang du flacon n'a rien montré à l'examen direct.

Le sang du flacon est envoyé à Boucicaut pour mise en culture et identification.

Le service adresse de son côté la souche à l'Hôpital Pasteur pour identification.

Le 27.8.65

Urines de 24 heures = 15 ml.

Température = un clocher à 38°

La tension remonte à 15/8 : on diminue la néosynéphrine.

Le coeur est normal.

La malade est mieux dans l'ensemble.

Ionogramme = K = 5,3 mEq

RA = 38 volumes

Urée = 0,49 g.

La malade continuant à vomir, elle est mise en aspiration duodénale continue.

On note à nouveau un moelena peu abondant.

Le 28.8.65

Apparition d'un herpès péribuccal.

Les muqueuses saignent au contact (buccales, linguales)

Température = 37°.

Tension artérielle = 14/6. On diminue encore la néosynéphrine

2 ampoules/flacon

2 flaoons/24 heures

Soit 4 ampoules/24 heures.

Le 29.8.65

Amélioration de l'état de la malade.

On diminue encore les doses de néosynéphrine

On recueille 60 ml d'urines claires.

La numération reste aux alentours de 3.600.000 GR

Hématocrite à 41 %

On n'envisage donc pas de transfusion.

Le 30.8.65

La malade est décédée à 8 h 45 dans un tableau d'hémorragies viscérales brutales: hématémèse et moelena avec collapsus.

Un ultime prélèvement du sang de la malade a pu être fait et envoyé à l'hôpital Saint Antoine dans le service de Monsieur Salmon.

Le 31.8.65

Vérification anatomique.

On ne trouve pas de lésion organique nouvelle en dehors d'un piqueté hémorragique disséminé sur la muqueuse gastrique. L'intestin ne présente pas de lésion. Sur le grêle les plaques de Peyer sont intactes.

Les prélèvements effectués n'ont pas apporté par la suite d'éléments nouveaux.

Résultats de l'examen bactériologique fait à l'Hôpital Boucicaut

Entérobactériacée du type AEROBACTER.

Résultats de l'examen bactériologique fait à l'Hôpital Pasteur :

Entérobactériacée à caractère intermédiaire entre AEROBACTER et KLEBSIELLA.

	Heure	Température	Pouls	T.A.	Urines	Médications
24.8				Norml[t]		
				15		
	12 h 30			20		
	13 h 30	40°		13		Perfusion
	16 h			9 1/2	Pas d'urines	(Néosynéphrine 6 (hémissuccinate (antibiotiques
25		40°		15	Pas d'urines	6 ampoules/flacon néosynéphrine 2 flacons par jour
26		36°6		16	qqs ml	Néosynéphrine
27		38°		15	15 ml	Néosynéphrine
28		37°		14		2 amp/flacon néosynéphrine 2 flacons par jour
29				14	60 ml	4 amp. de néosynéphrine/24 heures
30	8 h 45			collapsus		Mort

3e Observation - septembre I965

Mademoiselle BID.... - 80 ans. Ancienne directrice d'école :

- depuis 2 ans : anémie ayant nécessité une cinquantaine de transfusions 0 +
- depuis quelques mois :

a - hémorragie digestive : hématémèse, meloena
collapsus cardio-vasculaire : 4 flacons de sang en quelques heures, rétablissement de la situation.

b - troubles digestifs : anorexie, vomissements aqueux quelques fois alimentaires.

- toutes les transfusions sanguines antérieures ont été bien supportées; recherches des agglutinines irrégulières : négatives.

- Le I7 septembre I965, transfusion d'un culot globulaire contenu dans un sac de plastique (0 +) vérifié, transfusion à domicile, n° 18.442 prélevé le 4.9.65 par Centre National de Transfusion Sanguine, périmé le I9.9.65.

- Première demi-heure, rien à signaler, pouls 85 - 90, la tension artérielle aurait été à I8/9.

- Vers la 30e minute :

froid - frissons d'intensité moyenne, accompagnés d'un certain degré d'angoisse, de quelques courbatures diffuses, pas de douleurs lombaires,
pouls à I50 - bien frappé - régulier
tension artérielle 15/9.

- Arrêt de la transfusion

- 45 minutes après l'arrêt de la transfusion :

les frissons disparaissent

la malade s'apaise

pouls à 120

tension artérielle inchangée à 15/9

nausées - petit vomissement aqueux.

- dans la nuit : diarrhée profuse avec douleurs abdominales

Le 18, vers 8 h du matin :

- appel au médecin traitant :

tension artérielle : 9

état semi-comateux de la malade qui décède une heure plus tard environ.

Le concentré globulaire n° 18.842 ayant provoqué cet accident mortel, préparé au C.N.T.S. sous sachet plastique, prélevé le 4.9.65, contrôle n° 10 est reçu à Boucicaut le 20/9/65.

Etat frais

1 - entre 2 noeuds après le filtre

2 - dans le sac : purée globulaire, mais on voit des bacilles dans les bulles.

On refait un état frais après l'ensemencement,

en bouillon : germes, les uns immobiles, les autres, en plus petit nombre, extrêmement mobiles.

Gram = bacilles Gram négatif.

Après 1 h. développement dans les tubes à 20° et à 37°

Bouillons : Bonnel

20°

4°

37°

Gélose à 20°

- 21/9, tous les tubes ont poussé sauf la gélose

Etat frais ; mêmes constatations

On fait :une galerie à 20° (3 géloses)

un milieu de Hajna à 37°

une boite de Petri avec une gélose EMB

bouillon à 37°

gélose à 37°

- 22/9, les tubes à 37° n'ont pas poussé

à 20° développement faible, pas de virage des sucres

eau peptonée : a bien poussé

- nouvelles géloses : bouillon nitraté

Simmons

Résultats

Glucose	+ lent, par voie oxydative
Lactose	-
Indol	-
Citrate	+
Nitrate	+
Oxydase	+
Milieux de King	-
Milieux de King + glycérine	-
Uréase	-

Aérobiose :

Développement surtout à 20°

Conclusions : pseudomonas apigmentaire

- 20.9.65

Contrôle d'un concentré globulaire sous sac plastique ayant provoqué un accident mortel n° 18.842 préparé au C.N.T.S., contrôle n° 10.
Prélèvement dans le sac : dans la tubulure après le filtre : bacilles gram négatifs mobiles.

Résultats : bacilles mobiles gram négatif, se développant à 4° et à 37°, avec optimum de température à 20°; aérobies. Après étude : vraisemblablement famille des Pseudomonas variété apigmentaire.

oOo

4e Observation - Septembre I962

Madame Julie BAC...
Service du Professeur Jean Bernard
Hôpital Saint-Louis.

Le 22 septembre I962, Madame Julie BAC... est transfusée 1/4 h. après le début, choc, troubles digestifs ; flacon n° 6566 (donneur MAS... 11.9.62), donné la veille en chirurgie et non utilisé : B + .

- à l'examen direct du sang dans le flacon : très nombreux bacilles en batonnet
- culture négative le 26.9 (séjour du flacon au frigidaire)
- on n'a pas de notion d'hémoculture faite chez la malade qui est décédée le 25. A la nécropsie :
  lésions de néphrite épithéliale bilatérale importantes ;
  purpura surrénalien ;
  moelle riche.

Le donneur, Monsieur MAS... revient à la banque de Saint-Louis le 3.12.62. On ne lui fait pas d'hémoculture ;
Flacon n° 08327.
Au lieu de faire également un examen immédiat et pour se mettre sans doute dans les conditions de l'accident, on garde le flacon 2 jours au frigidaire.

Le 5.I2.65, examen bactériologique :

1 - Examen direct : cocobacilles gram négatif
parfois en diplobacilles
culture négative les 6, 8 et 10 décembre.

2 - Le soir, après séjour à la température du laboratoire :

examen direct : mêmes germes

culture négative les 6, 8 et 10 décembre.

Les germes trouvés à l'examen direct étant analogues à ceux du 24 septembre, on pense se trouver en présence d'un cas exceptionnel de bactériémie permanente chez un sujet apparemment en bonne santé.

Constatations faites par Monsieur André à la suite de l'enquête faite par le Docteur Schwartzenberg (attaché d'hémobiologie à Saint-Louis).

1 - Tous les essais de pollution "artificielle" du sang ont échoué :

piqûre du bras sali par la poussière sans désinfection,

absence de désinfection du bouchon du flacon,

prises de sang en période digestive,

Réchauffement du flacon plusieurs heures à la température du laboratoire et remise au frigidaire, etc....

2 - Par contre, le donneur auquel avait été prélevé le flacon incriminé a été revu deux mois I/2 plus tard, or son sang mis en flacon et laissé plusieurs jours au frigidaire a montré, à l'examen direct, la présence de germes analogues à ceux trouvés précédemment.

Le donneur revu ensuite à deux autres reprises n'a plus été trouvé porteur de germes.

Nous n'avons pas respecté l'ordre chronologique, car nous voulions terminer cette série par cette observation, à notre avis la plus intéressante, parce qu'elle montre le rôle possible de la bactériémie chez le donneur. Ce facteur est connu, mais souvent considéré comme mineur. L'est-il autant qu'on le pense puisque sur 4 observations, nous en avons 1 cas. Il est à l'origine d'un travail de Mesdames Gandrille et Alibert sur lequel nous reviendrons ultérieurement.

5e Observation - Novembre I962

Madame MAR... Rolande - 48 ans.

Diabétique équilibrée par 1 comprimé de glucidoral par jour, de plus suivie par son médecin traitant pour ménorragies ayant entrainé une anémie notable (21.11.62 - globules rouges : 2.850.000).

Un gynécologue consulté conseille une révision utérine pour le 24 novembre 62.

La veille, la malade reçoit à son domicile une transfusion A - vers 10 heures.

Vers 11 h 30, après 220 ml de sang perfusé goutte à goutte, la malade est prise de frissons importants et de douleurs lombaires ; arrêt immédiat de la transfusion.

La diurèse reste normale dans la journée : 1,5 litre

Vers 3 h.

- température à 39° 5
- anurie
- diarrhée profuse
- collapsus tensionnel à 9/6 au lieu de 21/11,

Passage dans le Service de Monsieur Hamburger, à l'arrivée :

- température à 39°9
- tension artérielle 9 1/2 - 5
- pouls à 130
- la débacle diarrhéique continue
- les selles sont liquides et verdâtres

Très vite tous les éléments du tableau s'améliorent sous l'influence du traitement :

22 millions de pénicilline

2 grammes de chloramphénicol

1 néosynéphrine

- le collapsus se corrige,
- la diurèse reprend,
- la température s'efface en 48 h,
- la diarrhée disparait.

L'étiologie de ce grave accident, heureusement régressif, reste imprécise.

a - Notons en faveur d'une transfusion de sang pollué

la survenue retardée de la température à 39°5

des troubles digestifs : diarrhée

la chute retardée de la tension artérielle.

b - Pour confirmer ce diagnostic :

- il faut éliminer le diagnostic d'incompatibilité érythrocytaire
- vérifier à nouveau le groupe sanguin de la malade et du flacon transfusé,
- rechercher les agglutinines irrégulières
- l'hémoculture permettra de vérifier qu'il y a bien souillure et d'identifier le germe en cause.

Voici les résultats de ces recherches :

- pas de signes d'hémolyse chez la malade : pas de subictère
  bilirubinémie normale
  urines non rouges
- l'anémie n'a pas progressé ,
- la diurèse reprend très vite avec une concentration urinaire croissante,

- seul le diabète semble s'aggraver quelque peu dans les premiers jours, puis la glycémie se maintient aux environs de 2 grammes.

La malade sort le 6 décembre I962.

En conclusion, l'apparition d'une anurie transitoire, d'une fièvre d'apparition un peu retardée, d'une diarrhée intense, puis la reprise rapide et à bonne concentration de la diurèse, malgré la chute de tension, sont en faveur d'un accident consécutif à la transfusion d'un sang conservé souillé.

L'examen du flacon de sang perfusé confirme cette hypothèse en montrant , dès l'examen direct, la présence d'un amas de germes m obiles. Malheureusement l'identification n'en a pas été poursuivie et les 3 hémocultures sont restées négatives. Le sang transfusé était isogroupe et il n'y avait pas d'agglutinines irrégulières.

La malade sort en bon état.

oOo

6e Observation - Octobre I964

Madame BER... Juliette - 36 ans.

Malade suivie dans le Service du Professeur Marchal pour anémie chronique d'origine professionnelle (peinture au pistolet).

Elle a déjà reçu de très nombreuses transfusions, sans incidents notables.

- Le 20.10.64

A I8 h choc en début de transfusion avec :

céphalée, douleurs lombaires, nausées, diarrhée,

Arrêt immédiat de la transfusion .

Elle n'a heureusement reçu que I5 ml de sang O + parfaitement compatible.

Pendant à une souillure bactérienne du flacon, le Docteur Gérard, hémobiologist applique aussitôt un traitement d'urgence sous la forme de :

3 ampoules de soludécadron intraveineux.

Tension artérielle : II-8

A 23 h :

tension artérielle : I3-8

les vomissements, la diarrhée s'atténuent

- 21 Octobre :

Oligurie : urines de teinte foncée

On entreprend des recherches bactériologiques sur le flacon suspect.

La recherche des agglutinines irrégulières reste négative.

La malade est admise dans le service de Monsieur Hamburger le

2I Octobre

Elle est en état de collapsus cardio-vasculaire ;
La tension artérielle est à 5 ;
La température à 37°8

Devant ce tableau alarmant, on installe une perfusion d'antibiotiques et de vasopresseurs (au total 24 ampoules de levophed) et d'hémissucinate d'hydrocortisone.

- 22 octobre - même traitement
- pas de signe d'hémolyse
- pas d'agglutinines irrégulières

ce qui permet d'éliminer l'hypothèse d'un conflit érythrocytaire.

La culture du flacon de sang ayant servi à la transfusion montre la présence d'un bacille gram négatif ayant les caractères culturaux du colibacille.

23 Octobre

La diurèse reprend rapidement
La malade sort guérie le 27 octobre.

En conclusion :

On peut dire qu'il s'est agi d'un accident sérieux dû à la transfusion d'un flacon de sang conservé souillé abondamment par un colibacille. Le collapsus retardé, accompagné de troubles digestifs, est vraisemblablement le fait d'un choc de nature endotoxinique. L'évolution heureusement régressive peut s'expliquer par la très faible quantité de sang toxique injectée (I5 cc).

oOo

ETUDE GENERALE DU TABLEAU CLINIQUE

Nous venons de le voir, le tableau clinique revêt un aspect stéréotypé dont on s'étonne qu'il n'ait pas attiré plus tôt l'attention, tout au moins dans sa forme dramatique.

Ce n'est en effet qu'en I953 que Stevens donne la description clinique de ce type d'accident transfusionnel que caractérise l'association d'un choc avec collapsus et de troubles digestifs (9I). Il est vraisemblable cependant que des formes mineures, atténuées, pourraient être individualisées comme celles qu'a décrites Walter (95) avec une réaction urticarienne, de la fièvre et des vomissements. Ces formes restent assez mal connues ; mais il est hautement probable que divers accidents considérés comme des réactions allergiques ou attribués à des substances pyrogènes apportées par le matériel de transfusion, relèvent en réalité d'une contamination bactérienne à minima du sang transfusé, comme le pensent Rosenthal (83) et Schostok (87).

Cette étiologie est pourtant est pourtant soupçonnée de plus en plus souvent. Ainsi, au cours d'une enquête effectuée par Bonnel (I3) auprès des Centres de Transfusion français, plusieurs incidents ont été signalés comme relevant d'une contamination bactérienne du sang conservé. Une notion importante, sur laquelle nous reviendrons d'ailleurs, mérite d'être retenue : c'est la densité bactérienne ; en effet la contamination pauci-bacillaire semble

être à l'origine d'accidents bénins et pourrait même passer inaperçue ; à l'opposé la contamination massive du sang conservé est toujours responsable de drames transfusionnels.

Ce sont précisément ces accidents dramatiques qui sont les plus intéressants ; les problèmes qu'ils posent, en particulier dans le domaine de la thérapeutique, sont, on le conçoit aisément, d'une importance capitale.

Ce sont en tous cas les mieux connus grâce à leur tableau clinique très particulier qui les oppose aux accidents transfusionnels d'une autre origine.

Ces accidents surviennent après une transfusion d'abondance variable, mais en règle peu importante, de l'ordre de dix à vingt millilitres; aussi se déclarent-ils précocément après la pose du flacon : de quelques minutes à un quart d'heure.

Cependant, cette notion n'a pas de valeur absolue et deux de nos malades avaient reçu des quantités dix fois plus importantes avant l'apparition des premiers troubles (Obs. 2 et 5).

Ainsi, très tôt, après la perfusion d'une faible quantité de sang va s'installer un tableau de collapsus dont un frisson d'une remarquable intensité constitue le signe inaugural.

Parallèlement, se constitue un malaise fait d'anxiété, d'agitation, de soif et parfois de troubles visuels (Obs. 5). Des manifestations douloureuses surviennent ; parfois une céphalée surtout de vives douleurs épigastriques et abdominales diffuses, à type de coliques ; il faut noter que manque le coup de barre lombaire classique observé dans les accidents par incompatibilité sanguine. En réalité dans 5 de nos observations (I, 2, 3, 5, 6) les douleurs lombaires sont présentes d'emblée.

Le visage est cyanosé ou vultueux, les extrêmités sont froides, le pouls est filant, mal frappé et la tension artérielle abaissée ; elle n'était majorée par rapport aux chiffres habituels que dans l'une de nos observations (obs. 2).

La température s'élève atteignant souvent 40° dans les 2 à 3 premières heures (Obs. I, 2, 5). Puis la tension artérielle revient à la normale dans le même laps de temps.

Un signe manque rarement, c'est la diarrhée liquide, abondante impérieuse, s'accompagnant de coliques et d'épreintes ; elle n'a jamais manqué dans le tableau clinique présenté par tous nos malades. Nausées et vomissements y sont fréquemment associés.

Tout se résume donc, tôt après le début d'une transfusion , à la survenue d'un collapsus et de signes digestifs.

Il n'en faut pas plus pour évoquer le diagnostic d'accident par transfusion de sang souillé de germes ; ce tableau est d'ailleurs très différent de, celui d'un accident d'incompatibilité de groupe, que de rapides investigations complémentaires permettraient d'éliminer avec certitude.

De façon plus ou moins précoce, au plus tard dans les trois heures qui suivent, brutalement la tension artérielle s'effondre, la maxima est à 7, parfois au-dessous : c'est la 2e chute tensionnelle, elle est inexorable.

L'unique preuve absolue de ce diagnostic sera fournie par l'examen bactériologique du contenu du flacon injecté : la souillure bactérienne est décelée parfois dès l'examen direct, le plus souvent en fait par l'ensemencement sur plusieurs milieux de culture placés à des températures différentes.

On ne saurait attendre son résultat pour entreprendre le traitement lequel revêt un caractère d'urgence ; on sait en effet que le pronostic reste des plus réservés, car la mortalité est particulièrement élevée, les chiffres

suivants le démontrent avec éloquence : 50 % des cas pour André et Germain (36), 4 morts sur les 6 observations rapportées par Boy, Dropsy et Laurain (15) - 65 % dans la statistique de Weil et Spink (96) - 50 % parmi nos observations ; plus pessimiste encore est H. Lartigue qui rapporte dans sa thèse 16 cas mortels sur 18 (51).

Cette évolution mortelle survient après un délai variable, qui peut atteindre une semaine, voire dix jours comme dans le cas rapporté par Toly (93) ; cet intervalle est généralement marqué par l'installation d'un syndrome hémorragique, d'une oligurie extrême avec désordres électrolytiques, de collapsus tensionnels parfois itératifs que la thérapeutique vasopressive parvient de moins en moins à juguler.

Nous retrouvons dans nos propres observations ce même processus évolutif ; il a duré 6 jours dans l'observation 2, 3 jours dans l'observation 4. Dans ces deux mêmes observations, la mort est survenue dans un syndrome hémorragique avec hématémèses, moelena et purpura viscéral retrouvés à l'autopsie.

Même lorsque l'évolution est favorable, nous avons retrouvé une note rénale allant du simple déficit de la concentration uréique urinaire sans altération de la diurèse (Obs. I) à l'anurie vraie, en passant par l'oligurie (Obs. 5 et 6).

Le tableau clinique qu'offrent les cas mortels se superpose remarquablement à celui que décrivent Weil, Shubin et Riddle (97) au cours des septicémies avec collapsus dues à des germes gram négatifs ; la mortalité y atteint 80 % en dépit de la thérapeutique.

De tels chiffres illustrent abondamment les fréquents échecs du traitement curatif, et soulignent par là même toute l'importance de la prophylaxie.

oOo

ETUDE BACTERIOLOGIQUE

Elle a d'emblée soulevé certaines difficultés. En effet :

- dans certaines observations où le tableau clinique était typiquement celui d'un collapsus par contamination bactérienne, aucun germe n'a pu être retrouvé. Nous avons, pour notre part, dépouillé dans le service de Monsieur le Professeur Hamburger 8II6 dossiers concernant la période de mai I95I à octobre I965 : nous y avons découvert I40 accidents par erreur de groupe et 2 accidents par souillure du sang conservé ; 4 observations évoquaient ce mécanisme pathologique en raison de l'aspect clinique réalisé, mais aucun germe n'y a été découvert.

- A l'inverse, il est des cas où le germe découvert provient peut-être simplement d'une absence de précautions d'asepsie lors des prélèvements pratiqués après l'accident.

On conçoit aisément que, dans l'agitation qui règne autour du malade, l'on risque, soit de négliger de faire examiner immédiatement le sang jugé responsable, soit de rechercher une incompatibilité sans respecter les strictes règles d'asepsie bactériologique et d'introduire ainsi soi-même un germe qui ne se trouvait pas initialement dans le flacon.

La liste des germes trouvés responsables est assez longue et variée ; si l'on reprend celle qu'établit Bonnel (13) en I959 dans une enquête, fondée sur

un questionnaire adressé à tous les Centres et Postes de Transfusion Français, on peut dresser le tableau suivant :

Pseudomonas aeruginosa	: 1	Achromobacter	: 2
Escherichia	: 2	Paracolobactrym	: 1
Aerobacter	: 2	Klebsiella	: 1
Proteus	: 2	Streptococcus	: 2
Bacillus subtilis	: 1	B. cereus	: 1
B. non identifié	: 3		

Ainsi sur I8 germes responsables, 11 sont des germes gram négatifs appartenant aux groupes des entérobactéries et des pseudomonacées.

Cette constatation est importante : elle vient recouper celle de nombreux auteurs étrangers comme Braude (17, 19), James (44), Mac Entegart (57), Mose (72), Pettenkoffer (77), Stevens (9I).

Nous avons nous-même retrouvé, dans nos observations personnelles 6 germes gram négatifs :

Klebsiella : 2
Pseudomonas : 1
Colibacille : 1
2 germes gram négatifs mobiles dont la nature n'a pu être précisée.

Il est également intéressant de noter, avec Pittamnn (78), que cette liste est en tout point superposable à celle des germes de souillure le plus fréquemment rencontrés lors des contrôles bactériologiques des produits biologiques, tels que plasma, dextran .....

Cette liste n'est pourtant pas exhaustive, car bien d'autres germes ont été signalés : Protéus morgani (André (2,3)), Friedlander, pyocyanique (Breuillaud (22)), corynebacterium (Stevens (9I)) streptocoque (Officier(75)), paracolon (Braude) clostridium, perfringens (Raby et Bonnel (13, 14)).

Cette prédominance de la flore gram négative a permis à Braude, Weil et Spink de parler d'un véritable "syndrome dû aux bactéries gram négatives".

Mais ce trait particulier n'est pas le seul qui caractérise les germes contaminant le sang conservé : la température favorable à la croissance en est le second.

Stevens, Pittmann, Matthes ont en effet constaté que plusieurs de ces espèces, en particulier gram négatives, ont la propriété de croître et de se multiplier à une température inférieure à 37°, 37° constituant même pour certaines d'entre elles un facteur d'inhibition du développement.

Ainsi Stevens (9I) a montré que les germes isolés des flacons de sang conservé ayant subi une contamination bactérienne (Pseudomonas, flavobactérium) ne se développent pas à 37°, mais au contraire parfaitement à la température de 6°, température très proche de celle qui règne dans les frigidaires où le sang doit en règle générale être conservé.

Bonnel et Raby (14) à leur tour, étudiant 76 germes divers, montrent que 44 d'entre eux se développent parfaitement à une température de 20°.

Cette température de 20° était d'ailleurs la plus favorable à la culture du Pseudomonas rencontré dans notre observation n° 3.

Breuillaud (23) distingue, parmi les souches bactériennes contaminant le sang conservé :

a - des bactéries croissant normalement à 37° (entérobactéries, staphylocoques, diphtérimorphes de la peau).

b - des bactéries se développant préférentiellement à la température ambiante, soit 20° (Pseudomonas)

c - d'autres enfin parviennent à se multiplier à 10° et même 4° (germes dits psychrophiles).

Fait capital, la température de 4° utilisée pour la conservation du sang, non seulement parait n'offrir aucune garantie dans la protection, mais va même jusqu'à réaliser une véritable sélection de certaines souches bactériennes ; se développent ainsi celles qui sont à l'origine possible des accidents mortels que nous avons relatés.

Aussi, Breuillaud préconise-t-il, pour démasquer les germes responsables de ce type d'accident, le séjour à de basses températures (entre + 8° et + 28°).

Sykes (92) avait d'ailleurs déjà signalé ce fait : les souillures par les "psychrophilic organisms" entrainent l'obligation de pratiquer des cultures à 20 - 25° aussi bien qu'à 37°.

Cette nécessité s'impose également pour certaines bactéries anaérobies, moins fréquentes cependant que les germes aérobies gram négatifs : 6 contre 13 dans la thèse de Breuillaud (22), 27 contre 32 selon Desbordes (31) , 4 contre 26 pour Bonnel (14).

Notons enfin la présence possible de levures et de moisissures pour lesquelles s'impose la culture sur milieux spéciaux (milieu de Sabouraud).

En conclusion, gram négatifs et psychrophiles, tels sont les caractères majeurs des germes responsables des souillures du sang conservé.

oOo

INTERPRETATION PATHOGENIQUE

D'emblée il importe d'éliminer l'hypothèse d'accidents de nature septicémique : sauf exception en effet, les hémocultures effectuées chez ces malades furent toujours négatives.

Par toute une série d'expériences, on a tenté d'apporter la lumière sur ce problème de la pathogénie des accidents constatés.

Ainsi Boy, Dropsy et Laurain (16) ont étudié des souches bactériennes psychrophiles obtenues à partir du sang contaminé conservé dont l'emploi avait entrainé des accidents cliniques ; il s'agissait de 2 souches de pseudomonas une de paracoli et une d'aérobacter. Le matériel d'injection utilisé fut le plasma humain, injecté à raison de deux centimètres cubes par voie intra-veineuse à un lot homogène de lapins pesant environ I800 grammes et provenant d'un même élevage. La richesse en germes était appréciée au préalable par numération des colonies obtenues par ensemencement du plasma ainsi souillé sur un milieu de culture adéquat.

Les auteurs constatèrent qu'après l'injection d'un plasma riche en bactéries, s'installait rapidement un tableau oomportant des frissons, de la dyspnée, une paralysie d'évolution ascendante ; la mort de l'animal survenait pas asphyxie au bout d'un quart d'heure. Par contre une injection effectuée dans les mêmes conditions de volume et avec les mêmes souches, mais

avec une densité microbienne moindre n'entrainait qu'un frisson avec agitation et polypnée ; tous ces signes disparaissaient en 20 à 30 minutes sans que l'animal conserve trace de ces manifestations.

Ainsi deux ordres de conclusions peuvent être déduits de ces expériences :

- l'important dans la genèse et la gravité des accidents cliniques c'est la densité microbienne ,
- en extrapolant de l'animal à l'homme, il est permis de penser que, lors de certaines transfusions, divers incidents mineurs, comme une poussée thermique transitoire, un frisson, une baisse légère de la tension artérielle relèvent sans doute de faibles pollutions microbiennes du sang injecté.

Il restait encore à préciser le mécanisme par lequel la pollution sanguine faisait sentir ses effets.

La similitude des constatations expérimentales faites avec le sang total et avec le plasma permet d'éliminer, dans l'étiologie des troubles, une éventuelle modification des hématies, de quelque nature que ce soit.

Une modification des protéines plasmatiques méritait par contre d'être discutée ; mais l'isolement de ces protéines, leur injection à l'animal n'entraine que des réactions mineures, jamais une évolution mortelle.

Surtout faut-il discuter le rôle éventuel de substances toxiques secrétées par les germes responsables de la souillure.

Après coagulation du sang par le chlorure de calcium, le caillot retenant la presque totalité des germes est séparé du sérum surnageant qui s'avère être très pauvre en éléments microbiens. Ce sérum, injecté à l'animal dans les mêmes conditions que précédemment, n'entraine que des réactions mineures. Par contre, en reprenant le caillot riche en germes

et en le lysant par de la streptokinase, on obtient une solution fourmillant de germes qui, injectée à l'animal, entraine toujours la mort.

Ainsi obtient-on la preuve que c'est bien le germe lui-même qui est responsable et non les modifications du milieu dans lequel il s'est développé.

Weil, Mac Lean, Hinshaw, Visscher et Spink (99), obtinrent des résultats analogues à ceux que l'on vient de rapporter, mais en poussant plus loin leurs travaux, ces auteurs, en injectant à l'animal de laboratoire de l'endotoxine de méningocoque type IV ou d'escherichia coli, observèrent un collapsus d'abord discret et régressif (vraisemblablement par stimulation sympathique car on observe une augmentation du taux des catécholamines) puis qui s'accentue, s'accompagnant alors de selles diarrhéiques et progressant de façon irréversible vers la mort.

Ce choc est observé, comme nous l'avons déjà dit, principalement avec les bacilles gram négatifs, tous porteurs d'une endotoxine qui n'est autre que leur antigène, somatique.

Avec son aspect clinique bien particulier, son collapsus et ses troubles digestifs, le choc endotoxinique est suffisamment caractéristique de cesgermes pour être qualifié, par Braude, par Weil et Spink, de "Syndrome de "Syndrome des bactéries gram négatives".

A ces données expérimentales, la clinique vient ajouter un argument supplémentaire qui confirme cette notion de choc endotoxinique; rapportant 400 observations de septicémies à germes gram négatifs relevant d'étiologies diverses, Weil et Spink (96) constatent que, 43 fois le tableau clinique comportait un collapsus cardio-vasculaire avec troubles digestifs : la mortalité de ces cas atteignait 65 %.

Et maintenant, par quel mécanisme la toxique exerce-t-elle son action ?

L'insuffisance surrénalienne fut aussitôt mise en cause ; mais jamais l'autopsie n'a pu mettre en évidence de lésions anatomiques des surrénales.

Un choc histaminique fut par la suite invoqué ; mais Reilly a pu démontrer que dans les collapsus provoqués par les bactéries gram négatives, le taux de l'histaminémie ne subissait aucune modification (16).

C'est encore à Reilly que revient le mérite d'avoir expliqué, par ses études déjà anciennes sur la physiopathologie de la fièvre typhoïde, le mécanisme du collapsus par choc endotoxinique. Ce qu'on désigne maintenant partout sous le nom de "phénomène de Reilly" n'est, comme l'auteur l'a signalé, nullement spécifique. Les signes cliniques et anatomiques, groupés en un syndrome évocateur, traduisent une agression portant sur le système nerveux végétatif. Cette agression peut être exotoxinique comme dans la diphtérie, virale comme dans la rougeole, endotoxinique enfin comme dans la typhoïde et les cas qui nous intéressent présentement. Elle est à la base du syndrome malin des maladies infectieuses antérieurement décrit par Hutinel. On retrouve intégralement le choc endotoxinique et l'atteinte du système nerveux végétatif au cours des accidents consécutifs à la transfusion de sang conservé souillé. La congestion hémorragique des viscères avec ulcération éventuelle des plaques de Peyer, le collapsus font partie de ce tableau maintenant bien connu et dont nous devons l'entière description à Reilly.

Ces notions ont été reprises récemment par divers auteurs à propos des septicémies à germes gram négatifs.

Ainsi Zweifach et Thomas (I04) montrèrent que le choc toxinique se trouvait en relation avec des modifications vasculaires voisines de celles observées dans les chocs hémorragiques ou traumatiques, de sorte que le choc toxinique n'offre aucune particularité spécifique. Ce fait se trouve confirmé par Weil, Shubin et Biddle grâce à des autopsies de sujets morts de

septicémies à germes gram négatifs (97) ; ces auteurs trouvèrent une congestion splénique et hépatique, des hémorragies intestinales, ainsi que des ulcérations digestives. Il existe un engorgement veineux de tout le territoire splanchnique qui entraine une diminution du débit cardiaque et du retour veineux. Secondairement surviennent des modifications de la perméabilité capillaire rendant dès lors le collapsus irréversible.

Enfin, il faut encore signaler l'hypothèse récente de Clauberg (28) reprise par Matthes (64) et ses collaborateurs, selon laquelle il se produirait un conflit immunologique entre les germes porteurs d'antigènes d'une part, et d'autre part des anticorps spécifiques apparus dans l'organisme lors d'une sensibilisation préalable par la coliformes de la flore intestinale.

oOo

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

Les facteurs responsables des souillures seront naturellement retrouvés tout au long de la chaîne qui, partant du donneur va aboutir au receveur, en passant par les nombreuses manipulations auxque lles donnent lieu la préparation du matériel de prélèvement et de contentibn , le prélèvement, la conservation et l'utilisation.du sang conservé.

1 - Une insuffisance d'asepsie lors du prélèvement apparait comme une première source plausible de contamination mettant en cause aussi bien le donneur que le receveur comme le signalent Stevens, Dold et Gust (91, 32).

Expérimentalement en effet on a démontré que certains germes trouvés dans du sang conservé et destiné à la transfusion étaient identiques à ceux trouvés sur la peau du donneur ou sur les doigts du préleveur.

Certes il est bien exceptionnel que le prélèvement ne se fasse pas dans les meilleures conditions d'asepsie, mais cette contamination possible doit être retenue et nous aurons l'occasion d'y revenir ultérieurement.

Quoiqu'il en soit cette source de souillure est fort concevable :

En effet, malgré toutes les précautions d'asepsie, les germes sont susceptibles d'être retrouvés dans l'épaisseur du revêtement cutané jusqu'à une profondeur d'un millimètre.

L'ambiance, l'atmosphère des cabines de prélèvement semblent également un facteur non négligeable ; et si l'importance des tournées de collecte n'est plus à souligner, il est vraisemblable que les conditions d'asepsie souhaitables y sont plus difficilement réalisables que dans les Centres de Transfusion .

Tous ces éléments font qu'avec de nombreux auteurs, Matthes (64, 65) a cru bon de rappeler les règles d'asepsie stricte qui doivent faire du prélèvement sanguin une véritable intervention chirurgicale a minima :

- nettoyage minutieux de la peau du donneur et des doigts du préleveur, point sur lequel Spooner et Turnbull (90) avaient déjà insisté ;

- emploi de lampes germicides ou d'aérosols dans la cabine de prélèvement ;

- nettoyage du bouchon à travers lequel l'aiguille est piquée : une fois retirée, elle peut être à l'origine d'un véritable "chemin de sang", menant d'une goutte superficielle, siège éventuel d'une micro-culture, à l'intérieur du flacon qui se trouvera ainsi secondairement ensemencé.

2 - <u>L'insuffisance de stérilisation du matériel est également un des facteurs majeurs à mettre en cause</u> .

Il s'agit bien d'une insuffisance de stérilisation et non d'une absence totale qui est l'exception hormis certaines circonstances particulières. C'est ainsi que Mollison (68, 69) en I94I découvrit à l'origine de nombreuses souillures, une insuffisance manifeste de stérilisation du matériel de prélèvement et des flacons destinés à recevoir le sang prélévé ; cette carence technique s'expliquait par les raids aériens dont Londres était alors l'objet, et qui désorganisaient le fonctionnement des Centres de Transfusion, en particulier le service de la stérilisation.

Dans le même ordre d'idée, Masse , et Bentégeat (63) rapportent que sur un lot de 120 flacons, 60 avaient échappé à la stérilisation. 42 d'entre eux furent utilisés avant que le fait ne fut reconnu. Il y eut 10 accidents dont 2 mortels.

Mais ces faits sont trop exceptionnels et le manque d'asepsie y est trop caricatural pour mériter que nous y insistions.

Dans la règle en effet les flacons, avant de recevoir le sang, sont soumis à la stérilisation ;

- par la chaleur sèche de I60 à I80° pendant 30 à 60 minutes
- par chaleur humide de II4 à I40° pendant 60 minutes.

Or, malgré ces précautions, on a démontré par des prélèvements effectués aseptiquement sur le sang conservé dans des flacons ayant subi l'un ou l'autre type de stérilisation, la présence de souillures bactériennes.

Ainsi en I952, Braude, Stanford, Bartlett et Mallery (20) fournissent une statistique révélant que 2,37 % des flacons de sang conservé remplis sous vide et 2,18 % des flacons remplis par gravité se trouvaient souillés, ces proportions correspondant à des contrôles bactériologiques effectués à la température de 37°. Par contre à la température de 4°, le pourcentage s'élève à 6,10 %.

Masse (63) reprenant le problème sur 145 flacons testés et pour lesquels toute autre cause de souillure avait été éliminée, montre que :

- sur 28 flacons, des prélèvements aseptiques cultivés à 37° , révèlent 4 fois une souillure ;
- sur II7 flacons, des cultures faites à basse température sont positives dans 39 cas ; la simple variation de la température de culture modifie considérablement la proportion des souillures, celle-ci passant de I/7 à I/3.

Et parmi la flore retrouvée, il est alarmant de voir apparaitre précisément les germes responsables des grands drames post-transfusionnels de sang contaminé, germes dont on a déjà souligné le caractère psychrophile.

Ainsi sur un lot de 79 flacons donnant lieu à I0 cultures positives, on trouve les germes suivants :

Germes	Nombre de cultures	A basse température	A 37°	Milieu de Sabouraud
Antracomorphus	4	4	1	
Bac. subtilis	1	1	1	
Penicillium	1	1		1
Levures	2	2		2
Entérococcus	I		1	
Alcaligenes	1		1	
Total	10	8	4	3

Cependant les flacons ne sont pas les seuls éléments du matériel à mettre en cause ; sont mis respectivement en accusation:

- le défaut de fermeture du flacon (Matthes (64))
- la souillure des bouchons (Stevens (9I), Dold et Gust (32))
- la stérilisation défectueuse du matériel de ponction veineuse (Sanchez et Médal (85))
- la souillure de la solution anti-coagulante utilisée (Schmidt et Baude (86), Lau (52), (53))
- l'entrée d'air et de germes (Stevens et Legg (9I))

3 - La contamination au cours de la conservation du sang prélevé est également possible et mise en cause par Stevens (9I). Elle peut se faire de diverses façons :

a - soit lors d'une opération de déplasmatisation ; le culot globulaire obtenu doit alors être rapidement, sinon immédiatement, utilisé. Ainsi Denhaut, Salvi et Revol (30) étudièrent 3006 culots globulaires I2 heures après la séparation.

L'ensemencement se fit sur :
- milieu au thioglycolate de sodium DIFCO
- milieu AC médium DIFCO
- milieu de Sabouraud

48 cultures, soit I, 5 % furent positives et l'on trouva respectivement
- 9 germes du type chromobacterium
- 3 subtilis
- 3 corynebacterium
- 3 pseudomonas
- 4 micrococcus gram positifs
- 4 bacilles gram positifs
- 1 levure
- 20 champignons

Nombre de ces flacons avaient d'ailleurs été utilisés sans autre incident qu'un mouvement fébrile à 38° - 38°5 .

b - soit lors de contrôle de groupe ou de compatibilité en l'absence de flacon-témoin. Mais ce dernier en fait est toujours présent, tout au moins en France, ce qui interdit tout prélèvement direct dans le flacon de sang.

c - soit encore et surtout lors des prélèvements partiels sans le flacon , en particulier lorsque, chez le nourrisson et le nouveau-né, des transfusions quantitativement peu importantes s'avèrent nécessaires. Ces prélèvements partiels sont à l'origine d'apport bactérien où le préleveur, la seringue, le pertuis creusé dans le bouchon par l'aiguille se partagent les responsabilités.

4 - Le transport du sang conservé hors de la banque de sang, les manipulations et les changements de température auxquels il est soumis, la période d'attente souvent prolongée à la température ambiante avant son utilisation sont également incriminés par Matthes, Orth, et Köhler (64).

C'est donc tout au long de la chaine de prélèvement, de stockage et d'utilisation du sang conservé qu'une contamination peut survenir.

Mais si l'on désire se faire une idée plus précise et pratique de l'origine des souillures, nous rapporterons ici un travail de Boy (15) où se trouvent accusés :

- dans 8 cas, l'orifice de ponction du bouchon ;
- dans 6 cas, des prélèvements dans le flacon ;
- dans 5 cas, un défaut de stérilisation du flacon ou de la solution anticoagulante ,
- dans 1 cas , l'aiguille servant au prélèvement.

Insuffisance d'asepsie du flacon, prélèvement dans le flacon, orifice de ponction du bouchon apparaissant donc comme les étiologies majeures des souillures du sang conservé.

5 - En fait, tout autant sinon plus que le matériel, c'est finalement le facteur humain qu'il faut incriminer .

On en sait l'importance dans la genèse des accidents d'incompatibilité ; pourquoi en irait-il différemment dans les accidents par contamination, Masse, Moulinier et Masse (60) le font si justement remarquer. Une défaillance humaine apparaît comme une cause non négligeable. Certes les contrôles doivent être multipliés, mais en confiant les tâches délicates à des collaborateurs conscients et entrainés, on évitera ou tout au moins on limitera la survenue d'accidents mortels.

6 - La bactériémie du donneur nous semble un facteur trop souvent négligé.

Il fut certes l'un des premiers facteurs invoqués tant on semblait certain de l'asepsie du matériel de prélèvement et de conservation, notion sur laquelle nous l'avons vu, il faut bien revenir.

La période post-prandiale s'accompagne en effet d'une décharge bactériémique qui apparait presque comme un phénomène physiologique : il serait tentant de la rendre responsable. Boy et collaborateurs (I6) ont d'ailleurs trouvé dans les flacons de sang conservé des germes d'origine indiscutablement intestinale. Mais les donneurs sont en règle à jeun (ou du moins peut-on le souhaiter) et Breuillaud a montré le faible pourcentage de sujets bactériémiques au décours d'un repas (23) . Sur 500 hémocultures qu'il a pratiquées, 1 seule a été positive.

Or les données de l'observation n° 4 que nous avons rapportée ainsi que certaines constatations ont incité Mesdames les Docteurs Gandrille et Alibert de la Banque du Sang de l'hôpital Boucicaut à reprendre le problème du rôle des germes endogènes dans la genèse des souillures.

En effet, comme nous venons de le voir, tous les travaux des dernières années montraient que les flacons de sang conservé étaient souillés dans une proportion importante. Or les accidents dus à cette contamination sont heureusement assez rares. Il faut donc bien admettre qu'il existe deux catégories bien différentes de souillures, l'une ne donnant lieu à aucun accident notable, l'autre étant la cause d'accidents redoutables et souvent mortels.

Grâce à plusieurs séries d'examens, Mesdames Gandrille et Alibert ont montré les faits suivants :

- sur I47 flacons de sang prélevé volontairement sans aucune précaution (pas de désinfection de la peau du donneur, ni du bouchon des flacons, ceux-ci étant conservés sans réfrigération), il y eut 9 souillures dont 4 champignons.

- sur 104 flacons manipulés pour les déleucocyter, il y eut I3 contaminations dont 5 staphylocoques (contaminations par une technicienne souffrant d'une staphylococcie de la face).

- sur 100 ensemencements des dernières gouttes de la tubulure après prélèvement chez un donneur de sang, il y eut 2 contaminations dont 1 champignon.

Ainsi la contamination apparait fréquente, mais elle est le fait de germes se développant mal et en petit nombre. La transfusion de ces flacons n'entraine aucun accident comme l'a révélé l'emploi des flacons de sang déleucocyté.

Or ces auteurs étudièrent les flacons de sang ayant donné des accidents graves, elles furent frappés par le fait que les germes semblaient bien différents de ceux précédemment rencontrés : leur abondance était grande, témoignant d'un développement facile. Un certain nombre d'arguments en faveur de l'origine endogène de ces germes (bactériémie du donneur, présence de germes

dans le tissu- sous-cutané) leur apparut alors :

- Observation 4 où la bactériémie du donneur semble indiscutablement en cause ;

- existence en pathologie, d'hématomes fermés, sans porte d'entrée et subissant pourtant une surinfection secondaire ; ceci semble impliquer la présence soit dans le sang circulant, soit dans le tissu sous-cutané, de germes bien tolérés devenant pathogènes à l'occasion d'un traumatisme.

- suppuration, voire gangrène, après injection sous-cutanée où ni le produit ni le matériel ne peuvent être mis en cause.

On peut encore rapprocher ces faits de ceux que soulignent Christol, Poutrel et Duval (27) ; à propos des souillures des produits pathologiques ces auteurs estiment que les hémocultures peuvent être souillées par des germes présents dans les couches profondes de la peau, mais qu'il existe aussi dans le sang des germes dits "de sortie", constitués surtout par des entérobactéries et libérés à l'occasion de petites agressions : fièvre, vaccination, sérothérapie.

Ainsi faut-il opposer les souillures fréquentes du sang conservé, réalisées par des germes peu nombreux, se développant mal, aux souillures massives dont la cause, malgré de nombreuses études, n'est pas encore complètement élucidée. En dehors de cas rares où la mauvaise stérilisation du matériel était évidente, on peut invoquer la possibilité de souillure massive d'origine endogène; ce risque difficile à supprimer n'empêche en rien de souhaiter que soient respectées avec persévérance les précautions d'asepsie les plus rigoureuses.

oOo

TRAITEMENT

La thérapeutique des redoutables accidents dus à la transfusion de sang ayant subi une pollution bactérienne doit être envisagée à un double point de vue :

- curatif : mais lorsque l'accident est survenu, l'on ne saurait se leurrer sur son efficacité et ceci souligne assez toute l'importance du traitement;

- prophylactique, chapitre essentiel de la thérapeutique , le but est en effet de réduire au minimum la fréquence de ces catastrophes transfusionnelles difficilement réparables.

A - Le traitement curatif.

Il relève d'un double impératif :

- être précoce
- lutter contre le collapsus

- être précoce : c'est une des choses essentielles à lui demander. Il doit en effet être entrepris dès le diagnostic posé , c'est à dire dès que s'amorce la chute tensionnelle, se font jour les premièrs troubles digestifs. Il ne faut pas attendre la seconde chute tensionnelle, après laquelle le traitement a désormais toutes les chances d'échouer.

- lutter contre le collapsus, c'est faire appel aux amines vaso-pressives et la majorité des auteurs s'accorde pour employer la noradrénaline ; illogique selon le schéma physiopathologique, elle se révèle pourtant efficace sur le plan pratique à la condition d'être mise en oeuvre de façon très précoce (Rapin, Poccidalo (80, 8I)). Ce traitement sera poursuivi jusqu'au retour de chiffres tensionnels normaux, ce qui peut demander plusieurs jours et nécessiter des doses élevées de nor-adrénaline.

L'antibiothérapie n'a guère ici de rôle à jouer, car il n'y a pas de septicémie ; elle n'influence en rien la toxine bactérienne, seule responsable du syndrome.

De même les anti-histaminiques, les adrénolytiques et les antagonistes de la sérotonine ne sont cliniquement d'aucune utilité.

La transfusion, elle non plus, n'a guère d'indications ; l'oxygénothérapie peut être utile.

Par contre la corticothérapie se révèle être d'une grande efficacité. Elle fut utilisée pour la première fois par Weil et Allen (98). Son emploi n'est pourtant pas justifié par l'existence d'une insuffisance surrénale fonctionnelle ; ainsi chez l'animal d'expérience, le taux sanguin des hormones surrénaliennes est augmenté et non diminué et l'hémorragie bilatérale des surrénales est exceptionnelle. Il semble que les cortico-stéroïdes permettent de réduire les doses de vaso-presseurs nécessaires à maintenir la pression artérielle Vick, cité par Rapin (8I) a montré qu'après injection d'endotoxine à un animal de laboratoire donné, la durée de survie était de 11 heures ; elle passait à I3 heures avec l'adjonction de vaso-presseurs, à I5 heures avec l'hydrocortisone. Plus encore, l'association de vaso-presseurs et d'hydrocortisone permettait d'obtenir la survie avec une fréquence supérieure et de réduire au dixième la dose d'amines vaso-pressives nécessaires.

En pathologie humaine, on conseille d'employer, d'emblée par voie veineuse, 500 mg d'hémi-succinate d'hydro-cortisone, puis 300 mg toutes les 8 heures aussi longtemps que cela sera nécessaire ; en fait les schéma thérapeutiques sont très variables.

Et pourtant, malgré les armes puissantes que représentent les vaso-presseurs et les corticostéroïdes, il faut bien avouer que les résultats de ce traitement curatif restent des plus décevants.

Les statistiques de mortalité déjà citées en témoignent amplement Malgré les progrès de la thérapeutique, le pronostic reste très péjoratif ; aussi devons-nous souligner avec insistance toute l'importance du traitement prophylactique.

B - Le traitement prophylactique

Il repose sur la prévention des souillures et porte donc sur le vaste circuit qui va du donneur au receveur.

1 - Le prélèvement :

Il doit être d'une asepsie rigoureuse et considéré comme une véritable intervention chirurgicale intéressant aussi bien le donneur que le préleveur. Habituellement on utilise sur la peau un détergent puis de l'alcool à 90° ou iodé, mais si ces précautions apportent une plus grande sécurité, il faut bien se rendre compte qu'elles ne comportent aucune garantie stricte de stérilité absolue (15) : en témoigne d'ailleurs la multiplicité des techniques employées, bien étudiées dans l'enquête réalisée par Bonnel auprès de nombreux Centres de Transfusion (13).

2 - L'aménagement des locaux est également indispensable.

Il importe d'utiliser un local clos, soumis à un minimum de perturbations et susceptibles d'être assaini par des lampes germicides ou des aérosols. Des contrôles fréquents de la flore de l'air ambiant des locaux peuvent s'avérer nécessaires (rapports de l'OMS (76)).

3 - La stérilisation poussée de tout le matériel de prélèvement et de conservation est évidemment indispensable.

Elle intéresse tout naturellement les flacons, mais aussi toute la verrerie, les aiguilles, la solution anti-coagulante ; les soins porteront aussi sur les bouchons utilisés pour la fermeture des flacons et dont il serait souhaitable d'assurer le montage en chambre stérile.

En fait, il ne faut guère se leurrer sur la qualité de la stérilisation : Masse signale 30 % de flacons souillés après stérilisation (6I, 63). Ce pourcentage tombe à 7 % lorsqu'on stérilise séparément flacon et bouchon, ce qui pose d'ailleurs des problèmes d'ordre pratique délicats pour refermer ensuite le flacon aseptiquement (Fallot (34)).

Ce problème de stérilisation trouvera peut-être sa solution dans l'emploi de sacs en matière plastique, type Fenwal ou autre, réalisant un circuit fermé, conservant mieux les éléments figurés et qui, en ce qui nous intéresse, offrent peut-être plus de garanties en ce qui concerne la stérilisation bactériologique (Gulbring (37) , Juul (47), Trapet, Monteux, Saint-Blaincard (84, 94)). Néanmoins nous avons eu une observation (n° 3) avec l'emploi de sacs en matière plastique.

4 - Le nettoyage du bouchon une fois le prélèvement effectué.

Un flambage direct est tout à fait insuffisant car il entraine simplement une coagulation de la goutte superficielle sans empêcher en rien

la prolifération bactérienne sur le trajet emprunté par l'aiguille et sur lequel des germes ont pu avoir été introduits. Aussi a-t-on préconisé d'abord un lavage avec un sel d'ammonium quaternaire, puis un flambage enfin l'obturation au latex liquide ; le collage d'une capsule sur le bouchon offre moins de sécurité, comme André et Jéramec -Tchernia l'ont montré (4). Ces auteurs vont même jusqu'à préconiser le rejet du latex et l'emploi d'un revêtement adhésif rendu aseptique par le sulfate double d'oxyquinoléine de potasse à 20 %.

5 - La conservation du sang doit être assurée à + 4 °

A une telle température, même en cas de souillure, le développement bactérien se trouve entravé. Cependant Boy, Dropsy et Laurain (15) mettent en doute la logique de ce procédé. Pour eux, la température de 4° entraîne une inhibition de la phagocytose et la diminution du pouvoir bactéricide naturel du sang. Il leur semble donc favorable dans les premières 48 heures de garder le sang à la température ordinaire puis, passé ce délai, de le placer à + 4°.

En Masse et Bentégeat (6I) ont ensemencé par différents germes du sang en plaçant deux tubes, l'un à 15° pendant deux jours puis secondairement à 4°, l'autre d'emblée à la température de + 4°. Lorsque la souillure est minime, il n'existe aucune différence entre les deux tubes. Par contre, lorsque la souillure est massive, le pouvoir bactéricide du flacon conservé d'abord à I5° puis à 4° se trouve débordé et les germes prolifèrent bien mieux que dans le flacon placé uniquement et d'emblée à 4°. André et Jéramec - Tehernia montrent de même qu'à la température ambiante, le pouvoir bactéricide du sang se trouve dépassé : ce sang devient alors un excellent milieu de culture (5).

Ainsi la règle de la réfrigération à 4 ° du sang garde-t-elle toute sa valeur de principe.

Pourtant même cette précaution essentielle n'offre pas de garantie absolue. Certains germes de souillure, nous l'avons vu, appelés psychrophiles, sont parfaitement capables de se développer abondamment à la température de + 4 adoptée pour la conservation du sang. Des germes psychrophiles analogues posent de difficiles problèmes aux hygiénistes : ils viennent souiller et dégrader les produits alimentaires, viande et poison, en se développant même à la température des frigorifiques.

6 - La réfrigération doit être immédiate et continue

Les travaux que l'on vient de rapporter en révèlent la nécessité. On ne saurait en effet laisser à la température ambiante le sang prélevé ; on ne saurait non plus le sortir du frigidaire sans l'utiliser immédiatement , pourtant il n'est pas rare de voir un personnel hospitalier inexpérimenté attendre longuement avant d'employer le flacon sous le prétexte que sa température est trop basse.

7 - Tout prélèvement dans le flacon de sang est formellement interdit .

La vérification de la compatibilité, si le besoin s'en fait sentir, se fera sur le flacon-témoin, et s'il s'avère nécessaire de prélever du sang directement dans le flacon lui-même, ce dernier sera rejeté une fois le prélèvement effectué.

8 - Des règles d'asepsie tout aussi strictes s'imposent lors de la délivrance du flacon.

Il est certain qu'un sang douteux est à rejeter, mais le plus souvent les modifications macroscopiques (hémolyse, coloration lilas) ou la survenue d'une odeur sont absentes ; leur présence même ne témoigne pas obligatoirement d'une contamination bactérienne (cas personnels : Dr. Sylvestre Banque du Sang de l'hôpital de Bobigny). Il apparaît donc logique d'effectuer un

contrôle bactériologique de tout flacon de sang conservé et dont la durée de conservation approche de la limite de péremption : en effet plus le temps s'écoule, plus la pullulation microbienne risque d'être importante. En fait, dans la plupart des accidents rapportés par H. Lartigue (5I), le sang était conservé depuis peu de temps, en règle moins de huit jours. Quoi qu'il en soit, au Centre de Transfusion de Reims, l'examen microscopique de tout sang de plus de 3 jours, est systématiquement pratiqué quelques minutes avant l'emploi.

9 - On a tenté d'aller plus loin encore dans les mesures prophylactiques .

Ainsi Boy, Dropsy et Laurain préconisent-ils l'emploi d'un indicateur de potentiel d'oxydo-réduction (15) . Dix milligrammes de bleu de méthylène sont mélangés à un litre de mélange anti-coagulant au dextrose et répartis dans les flacons à raison d'un milligramme par flacon de 400 centimètres cubes, dose trop faible pour entrainer la formation de méthémoglobine

- si le sang n'est pas souillé, le plasma surnageant prend une coloration bleue-verte progressant de haut en bas et s'uniforment en 48 heures;

- si le sang est souillé, il y a décoloration et l'aspect obtenu est celui du plasma normal sans adjonction de bleu de méthylène.

Le délai entre l'inoculation bactérienne et la décoloration est de 72 heures. En fait Masse (6I) a montré l'indifèlité de la méthode, car la décoloration n'est malheureusement pas constante. De plus, les éléments figurés du sang sont réducteurs et l'hémoglobine se transforme partiellement en méthémoglobine, de sorte que l'indicateur peut changer de couleur sans qu'il y ait souillure.

Plus intéressant semble l'adjonction, préconisée par de nombreux auteurs, de diverses substances visant à assurer la stérilisation du sang con-

servé. Ainsi furent utilisés :

- la quinine et le néosalvarsan par Ackermann (1) ;
- l'urotropine par Bondarenko et Zaeva ainsi que Fischer (12, 35)
- le sulfanilamide par Novak (73, 74).
- le sulfate de pyridine par Reissmann (82)
- le sulfathiazol par Lutzeyer cité par Matthes (64)
- divers antibiotiques par Health et Province (38)
- la pénicilline par Cinvalova
- le chloramphénicol par Matthes (67).

En fait l'adjonction d'antibiotiques comme la pénicilline n'empêche en rien la prolifération bactérienne ; aussi Braude préconise-t-il l'adjonction de 20 mg de tétracycline par litre de sang (17, 20).

On peut surtout reprocher à cette méthode d'apporter une fausse sécurité, car nombreux sont les germes résistants.

Est-ce pour ce motif que "l'addition de toute substance antiseptique ou bactériostatique est proscrite " (article 2 de l'arrêté ministériel du 2 mai I959) ? On ne peut que louer la prudence du législateur.

IO - La sélection et l'instruction d'un personnel compétent est enfin d'une grande importance, car seul un personnel qualifié, possédant des notions suffisantes de bactériologie sera à même de juger des imperfections de telle ou telle manipulation et saura y remédier (Desbordes (3I), Hrubisko et Ceizel (42)).

Mais cet ensemble de mesures met-il toujours à l'abri ? On en est loin. Ainsi en 3 ans, de I958 à I96I, dans le Bade-Wurtemberg les centres de transfusion ont délivré I40.56I flacons de sang conservé;, 3425 (2,3 %) furent controlés bactériologiquement : malgré toutes les précautions prises IO avaient subi une souillure dont 6 par des germes gram négatifs (Brockelmann, Ungar (24)).

En conclusion, l'analyse des divers problèmes physio-pathologiques bactériologiques et thérapeutiques soulevés par les accidents par transfusion de sang souillé laisse encore bien des points dans l'ombre.

Certes des contrôles systématiques de stérilité des flacons de sang conservé ont révélé la fréquence non négligeable des souillures bactériennes ; mais cette relative fréquence s'oppose à celle, heureusement bien moindre, des accidents rencontrés dans la pratique des transfusions. Certes les mesures prises pour prévenir toute souillure bactérienne du sang conservé sont poussées très loin, mais elles ne parviennent pas toujours à éviter la survenue du syndrome des germes gram négatifs. Ne faut-il pas voir là des argument en faveur d'une contamination émanant du donneur lui-même ; l'importance réelle de ce mode de contamination endogène, qui pourrait être voisin du mécanisme des germes "de sortie" a peut être été sous-estimée.

Nous ne ferons qu'évoquer ce problème. Mais ceci ne doit en rien relâcher la vigilance de ceux à qui incombe la tâche délicate de prélever, de stocker, de distribuer mais aussi d'utiliser le sang conservé.

oOo

CONCLUSIONS

Parmi les divers accidents de la transfusion sanguine, il en est un nouveau type, de connaissance récente, qui mérite, par son importance, d'être individualisé. Ce sont les accidents consécutifs à la perfusion d'un sang conservé bactériologiquement souillé.

Nombreuses sont les observations qui, depuis quelques années, relatent des faits semblables ; mais elles sont fréquemment incomplètes et les données bactériologiques, en particulier, sont souvent imprécises.

En raison même de l'intérêt que nous portons, du fait de nos fonctions, à la réanimation et à la transfusion, nous avons été conduite à nous intéresser à ce problème particulier. Nous avons pu en recueillir six observations personnelles et inédites dans le cadre des hôpitaux parisiens.

Le tableau clinique peut être précisé à partir de ces six observations personnelles comme de celles qui sont déjà publiées dans la littérature médicale. Les premiers signes surv ienneni au cours même de la transfusion, qu'on est amené à suspendre après l'introduction d'un volume souvent minime. Après un intervalle libre de courte durée apparaissent les éléments d'un syndrome clinique bien caractéristique : fièvre élevée avec frissons, collapsus avec effondrement tensionnel, troubles digestifs dont le principal est la diarrhée.

L'évolution est en rapport direct avec la quantité de sang suspect injecté. Lorsque la dose en est minime, la guérison peut survenir ; l'administration d'un volume important a presque toujours des conséquences mortelles. La valeur et la précocité du traitement ont aussi leur part dans la guérison éventuelle. Mais le pronostic général de ces accidents est toujours redoutable.

Des études bactériologiques systématiques ont révélé que les germes responsables pouvaient appartenir à plusieurs familles différentes : essentiellement des entérobactériacées -(klebsiella , aérobacter, colibacille, proteus) et des pseudomonacées, bien plus rarement des cocci, des anaérobies ou des champignons.

Trois faits principaux doivent être soulignés :

1 - La gravité des accidents parait liée à l'intensité de la souillure du sang,

2 - dans la majorité des cas, les germes responsables sont des bacilles gram négatifs et possèdent, de ce fait, une endotoxine particulièrement active.

3 - les germes responsables appartiennent généralement à la catégorie des "psychrophiles" et sont capables de se multiplier à + 4°, température à laquelle on conserve précisément le sang.

Divers travaux expérimentaux ont permis de reproduire des phénomènes analogues chez les animaux de laboratoire, le lapin notamment. L'inoculation veineuse de sang ou de plasma abondamment souillé est toujours mortelle , au contraire l'effet d'un sang contenant peu de germes est bénin et passager. Il est ainsi permis de penser que chez l'homme de même, l'administration de sang faiblement souillé pourrait produire des incidents bénins (fièvre et frissons) que l'on met habituellement sur le compte de substances pyrogènes;

L'étude physiopathologique de ces faits et le rapprochement qu'on peut établir entre eux et les accidents observés dans les septicémies dues

à divers bacilles gram négatifs, permettent de leur attribuer un mécanisme pathogénique particulier : le choc endotoxinique, récemment désigné sous le nom de "syndrome des bactéries gram négatives". Prévu et décrit depuis longtemps par Reilly à propos de la fièvre typhoïde, le choc endotoxinique traduit une agression du système nerveux végétatif. Connu maintenant sous le nom de phénomène de Reilly, ce syndrome particulier, manifesté par un collapsus, des infarctus disséminés, une congestion vasculaire diffuse et l'ulcération des plaques de Peyer, est le mécanisme général, non spécifique, du syndrome malin des maladies infectieuses. On le retrouve intégralement dans les septicémies à germes gram négatifs et dans les accidents par transfusion de sang conservé pollué.

Le traitement des accidents déclarés, malgré l'usage des amines vasopressives et des corticoïdes, est souvent peu efficace. Son application doit se faire de toute urgence.

La véritable thérapeutique est ainsi prophylactique. L'asepsie la plus stricte doit être de rigueur tout au long du circuit de manipulations qui va du donneur au receveur. Toute une série de mesures et de précautions sont analysées dans notre travail à ce point de vue. La stérilisation du bouchon semble particulièrement difficile.

Plusieurs points méritent encore discussion et réflexion :

Quelle doit être la température de conservation du sang ? La température de + 4°, bien qu'elle semble diminuer le pouvoir bactéricide naturel du sang, parait la plus adéquate. Elle ne met pourtant pas à l'abri des germes psychrophiles, qui, nous l'avons vu, s'y multiplient fort bien et pullulent dans le flacon ainsi conservé.

L'origine des germes de souillure n'est pas toujours claire ; ils peuvent provenir de la peau, dans l'épaisseur de laquelle ils sont à l'abri

des antiseptiques de surface. Ils proviennent aussi sans doute, dans quelques cas, du sang du donneur, par suite d'une bactériémie physiologique, digestive ou occasionnelle.

L'adjonction au sang de diverses substances servant soit à révéler la souillure déjà constituée, soit à garantir la stérilité, ne possède malheureusement pas de valeur absolue et ne doit pas être conseillée.

Il nous parait nécessaire d'attirer l'attention sur les accidents dus à la transfusion de sang pollué et sur leur évolution souvent dramatique . Leur traitement est avant tout prophylactique. Malgré les difficultés d'ordre pratique et des incertitudes d'ordre physiopathologique, le meilleur moyen de prévention reste, à notre avis, de redoubler de vigilance à tous les temps successifs - prélèvement, enflaconnage, conservation, utilisation - de la transfusion du sang conservé. C'est à cette tâche difficile que doivent s'astreindre tous les hémiobiologistes afin que ce moyen de traitement précieux et irremplaçable qu'est la transfusion conserve toutes ses vertus.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

M. D. CHRISTOL

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

M. J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ACKERMANN.-

Dtsch. Zeitung Chir. 245 : 508 (1935)

2 - ANDRE R.- Complications des transfusions.
Sem. Hôp. de Paris.

3 - ANDRE R.- Accidents transfusionnels par souillure bactérienne du sang conservé.
Monographie du Centre Départ. de Transfusion Sanguine.
Problèmes d'actualité, p. 55 (1961).

4 - ANDRE R. et JERAMEC-TCHERNIA C.-

Sur une cause de contamination des flacons de sang conservé.
Transfusion Tome II n° 4 (1959) p. 363 à 366.

5 - ANDRE R. et JERAMEC-TCHERNIA .-

Pouvoir antibiotique et contamination du sang conservé.
Transfusion Tome II n° 4 (1959) p. 355 à 36I.

6 - ANDRE R. , DREYFUS et SALMON -

Accidents dus à la transfusion de sang infecté in "Incidents et accidents de la transfusion sanguine" Masson (I956)

7 - ANDRESEN P.H.-

Cas personnel in Matthes, Orth et Köhler. 7 th Congress of the Intern. Soc. of Blood Transfusion.
Rome I958.

8 - BANG H.O., PAABY P.-

Nord. Med. 58. I268 (I957)

9 - BAUMANN G.,

Fehler und Gefahren der Bluttransfusion.
Bibl. Heamatologica. Fasc. II. P. 240 à 246 (1960).

I0 - BLATRIX C., RENOUX-DEHAIS M., LEWI M.-

Action de l'oxytétracycline sur les culots d'hématies remis en suspension dans une solution conservatrice.
Transfusion VI n° 3 p. 327 à 332 (I963).

11 - BORDEN C.W., HALL W.H.-

Fatal transfusion reactions from massive bacterial contamination of blood.
New Engl. J. Mec. 245, 760 à 765 (I95I).

12 - BONDARENKO E. ZAEVA S.

Chirurgija Moskva 7 : 34 -(I939)

13 - BONNEL P.H. -

Comment se pose en France le problème de la contamination bactérienne du sang et des produits dérivés. Résultats d'une enquête . Transfusion Tome II n° 4 (1959) p. 287 à 305.

I4 - BONNEL P.H., RABY C.-

Contrôle de stérilité du sang, du plasma et des produits dérivés.
Transfusion Tome I p. 55 à 66 (I958)

I5 - BOY J., DROPSY G., LAURAIN J.-

Etude clinique et biologique d'accidents dus à la contamination du sang conservé. Essai d'interprétation et de prévention.
Transfusion Tome I, n° 4 (I058) p. 317 à 327.

I6 - BOY J., DROPSY G. , LAURAIN J.-

Essai d'interprétation pathogénique des accidents transfusionnels dus à la pollution des sangs conservés.
Transfusion Tome II, n° 4 (I959)

I7 - BRAUDE A.- New. Engl. Journal of Med. June I958.

I8 - BRAUDE A., CAREY F. et SIEMIENSKY J.-

Experimental contamination of refrigerated blood by cold growing bacteries.
Clin. Res. Proc. Tome II p. 112 (I954)

I9 - BRAUDE A., CAREY F. et SIEMI ENSKY J.-

Studies of bacterial transfusion reactions from refrigerated blood ; the prospecties of cold growing bacteries.
J. Clin. Invest. 34 p. 3II à 325 (I955).

20 - BRAUDE A. , SANDFORD J.P., BARTLETT J.E., MALLORY O.T.

Effects and clinical significance of bacterial contaminants in transfused blood.
Jour. Mab. clinical Medecine 38, 794 (I95I) et 39, 902 (I952)

2I - BRAUDE A., WILLIAM D., SIEMIENSKY J., MURPHY R.,

Shock-like state due to transfusion of blood contamined with gram negative bacille .
Am. Archiv. Med. 92, 75 à 84 (I953)

22 - BREUILLAUD
Thèse Toulouse (1958)

23 - BREUILLAUD .-
Contrôle bactériologique des préparations galléniques dérivées du sang humain.
Edit. Cocharaux. Auch (I958)

24 - BROCKELMANN C., UNGAR W., HAUSSMANN V.G. -

Uber ergebnisse der bakteri ologischen Prüfung von Blut, Plasma und Erytrozyten Konserven eines Uberregionalen Blutspendedienst (I958 - I96I)
Bibl. Haemat. Tome I6 p. 238 à 242 (I963)

25 - BUDVARY R. und HODNAGY C.S.-

Problematische Transfusions zwischenfälle.
Bibl. Haemat. Fasc. I6 p.23I à 237 (I963)

26 - CALDWELL - Brit. Med. Journal I036 (I952)

27 - CHRISTOL, POUTREL, DUVAL -

Gazette Médicale de France 28.5.65

28 - CLAUBERG K.W.

Uber Das Zustandekommen von sofort Reaktionen nach Transfusion bakterienhaltiger Blutkonserven.. Proceedings of the 7th Congress of the Intern. Soc. of blood Transfusion. Rome, sept. I958 p. 6I7 à 62I. Edit. Hollander. Bâle.

29 - COFRE H.L. Rev. Med. Chile 72 : 9 42 (I944).

30 - DENHAUT, SALVI et REVOL -

Problèmes bactériologiques posés dans une banque de globules rouges.
Proc. 9 th Congress Intern. Soc. Blood Transfusion. Mexico I962 p.626 à 630. Edt. Hollander, Bâle .

3I - DESBORDES J.-

A propos des techniques de contrôle de stérilité des produits biologiques d'origine sanguine. Transfusion Tome II n° 4 (I959).

32 - DOLD.- Archiv. Hyg. I4I : 32I (I957)

33 - DROPSY G.- Etude des accidents transfusionnels dus à la contamination de sang conservé . Essai d'interprétation pathogénique et de prophylaxie.
Thèse Paris I959.

34 - FALLOT E.- Aspects pratiques de dépistage et de la prévention de la contamination bactérienne dans un centre de transfusion sanguine.
Thèse Bordeaux I959.

35 - ISCHER.- Rev. Médicale de Suisse Romande I939, 5I3, 852.

36 - GERMAIN A., POLACCO E., ANDRE R.-

Mémoires de l'Académie de Chirurgie I959, 58 p. 378 à 385.

37 - GULLBRING B.-

The use of plastics in blood transfusion equipment with special regard to toxicity problems.
Vox Sanguinis 9 : 5I3 à 5I9 Oct. 64.

38 - HEATH F.K., PROVINCE W.D. -

The preservation of human plasma.
Report of studies with the sulfonamide compounds.
Journ. Am. Med. Ass. II8 : 1034 (I942)

39 - HEILMEYER L., MARQUANDT P., CARL E., MATTHES M. cit. par MATTHES in "Versuche zum Keimfreihaltung von Blutkonserven Dtsch. Med. Wschr. I953 p. 93I. Bibl. Haemato. 6 - 209 (I957).

40 - HODNAGY C.S.-

Zum Frage der Zwischenfälle bei Transfusionen mit infizierten Blut und Plasmakonserven.
Klin. Med. Wien I3 : 97 (I958).

4I - HOLLANDER L.P., WILLENEGGER H.

Technisch bedingte gefahren bei der Ubertragung von Blut und Bluterzatzmittein. Bibl. Haemat. vol. I6 p. 23I-237 (I963)

42 - HRUBISKO M. et CEIZEL V.

Beistig zum Frage der balteriellen Serumreinigung des Konservierten Blutes und Blutplasmas.
Vox Sang. I96I. Tome 6 p. I64 à I69.

43 - HUTTON- Communication personnelle citée par Schürch , Willenegger, Knoll.
Blutkonservierung und Transfusion von konservierten Blut (Springer, Wien I942)

44 - JAMES J.D., STOKES E.J.-

Bactérial contamination of preserved blood.
Vox sanguinis. Tome 4 p. I77 à I85 (I959)

45 - JAULMES in Anesthésie et réanimation de Du Boucher et Le Brigand Flammarion Editeur.

46 - JUDINE S.- La transfusion de sang da cadavre à l'homme.
Masson I939, p. II4

47 - JUUL P. et coll.

Blood transfusions using disposable plastic containers expérience with the Fenwal system. Danish Med. Bull. 11 : I90 à I93 Oct. 64

48 - KARAVANOV G. Vrach. Delo I8 : I3I (I935)

49 - KARAVANOV G.
Zeit . org. Chirurg. 8I : 439 (I937)

50 - LANG C.- Contributo allo conoscenze dell'ingninamento del sangue conservato.
7e Congrès Soc. Int. Transfusion Rome I958.
Résumé n° 105 p. 87 , Edit. Holländer. Bâle.

5I - LARTIGUE H. Thèse Bordeaux (I957)

52 - LAU H. In Matthes "Versuche zum Keimfreihaltung von Blutkonserven" Bibl. Haemat. 6 : 216 (I957).

53 - LAU H. Berl. VIe Dtsch. Transfusions - Kongr. Köln I957

54 - LAUTENBACH, LINZENMEIER -
Deutsche Zahnärtzl. Zeitung I2 : 980 (I957)

55 - LEVANTO A. Annal. Chir. Gynaec. Fenn. 43 : I98 (I954)

56 - MAC DONALD X.-
Brit. Med. Journal I954 : 934

57 - MAC ENTEGART M.G.-
Dangerous contaminants in stored blood.
The Lancet I956 : 909 à 9II

58 - MARESCH W.- MOSE J.R.
Zbl. Bakt. I73 : 244 (1958).

59 - MARESCH W., MOSE J.R. -
8e Congrès Soc. Europ. Hemato. Vienne (I96I)

60 - MASSE L., MASSE Cl., MOULINIER J.-
Quelques problèmes actuels de pratique transfusionnelle.
Journal de Médecine de Bordeaux.
Oct. I960 n° 10.

61 - MASSE L., BENTEGEAC J. , MASSE Cl., FALLOT E.-

Quelques aspects de la préventi on du risque bactériologique dans un centre de transfusion.
Transfusion Tome II n° 4 (I959)

62 - MASSE L., BENTEGEAT J. ; MASSE Cl., LARTIGUE H., FALLOT E.

7e Congrès Soc. Int. Transfusion Rome (I958)
résumé n° 114, p. 95.

62 - MASSE L., BENTEGEAT J., MASSE Cl., LARTIGUE, FALLOT E.

Problèmes bactériologiques dans un centre de transfusion sanguine. Transfusion Tome I n° 3 (I958)

64 - MATTHES M., ORTH, KOHLER,

Klinische Probleme une expérimentalle Untersuchungen zur Vermeidung bakterielle bedingter Transfusionsreaktionen.
Proceedings of the 7 th Congress of the Intern. Soc. of blood transfusion.
Rome I958 p. 622 à 633 Edit. Hollander. Bâle.

65 - MATTHES M.- Journées transfusionnelles de I963. Vol. 2 p. I26 Ed. Medecine et Hygiène. Genève I953.

66 - MATTHES M.- Bibl. Heamat. Vol. 6 p. 205 (I957) Ed. Kürger, Basel/New-York et Ber. VIe Dtsch. Bluttransfusionskonf. Köln I957.

67 - MATTHES M.- BluttransfusionZwischenfälle auf bakterieller grundlage und die Vermeidung durch Zussatz von chloramphénicol zum konserven Blut. Proc. 6 th Cong. Europ. Soc. Haemat. Copenhague I957. Karger - Basel/New-York I958 p. 874 à 880.

68 - MOLLISON P.L.

Blood Transfusion in clinical Medicine
3 d Edit. Philadelphie Davis Co. 1963

69 - MOLLISON P.L.

Investigation of haemolytic transfusion reactions
Brit. Med. Journ. 1 p. 529 (I943)

70 - MONOD ET MASSE.

59e Congrès Français de chirurgie I957 p. I86 à I92.

7I - MONTEUX J.-

L'utilisation des sacs de matière plastique dans la plasmaphérèse. Transf. VII n° 1 p. 39 à 4I (I964)

72 - MOSE J.R.- Arch. Hyg. Berlin I42 : 35I (I958)

73 - NOVAK M.- Soc. Exp. Biol. New-York 4I : 210 (1939)

74 - NOVAK M.- Préservation of stored blood with sulfanilamide
Journ. Americ. Med. Ass. II3 : 2227 (I939)

75 - OFFICER R. Blood Storage on active service.
Austr. and New-Zealand Journ. Surg. I2 : lll (I942)

76 - OMS Rapports techniques du groupe d'étude des normes recommandées pour les substances biologiques.
Genève I959

77 - PETTENKOFFER H.J.-

Zbl. Bakt. 70 : 223 (I957)

78 - PITTMAN M. - A study of bacteria implicated in transfusion reactions and of bacteria isolated from blood products.
Journ. Mab. et Clin. Med. 42 p. 273 (I953).

79 - RAJGORODSKY J.L.

Danger of transfusion of infected blood.
Vrach Delo 26 p. 63 (I946)

80 - RAPIN M., POCCIDALO JJ., LISSAC J.-

Le collapsus circulatoire au cours des septicémies.
Coeur et Médecine I n° 3 p. 297 à 302 (I962).

8I - RAPIN M., FASQUELLE R., HAMBURGER J., PEQUIGNOT H.-

Fréquence et traitement des états de choc compliquant les septicémies.
Presse Médicale 28 avril I962. 70 n° 21, p. 1035-1037.

82 - REISSMANN K.
Klin Wschr. I942 : I27

83 - ROSENTHAL A.-
Zum Problem der pyrogenen Reaktion nach Transfusion von bakterienhaltigen Konservenblut.
Bibl. Haematologica Ergeb. der Bluttransfusionsforschung.
Fasc. 5 p. 68 à 76 (I956)

84 - SAINT-BLANCARD, THIERCELIN P.C., RABY C.-
Contrôle physique, physico-chimique, chimique et biologique dds récipients en matière plastique et des bouchons dans la pratique transfusionnelle.
Transf. VII, n° 1 p. 43 à 51 (I954).

85 - SANCHEZ Z., MEDAL L., GONZALES C.R., MANCERA R., DOMINGUEZ JI
Profuse bleeding due to transfusion of contamined blood.
Vox sanguinis I96I Tome 6 p. I70 à I78.

86 - SCHMIDT B., BRAUD G.-
Ergebnisse bakteriologische Untersuchungen im Zuzammenhang mit nicht Blutgruppenmässig bedingten Transfusionszwischenfälle nach Ubertragung von Konservenblut.
Bibl. Haematol. Fasc. 6 p. I92 - I96 (I957)

87 - SCHOSTOK W.-
A propos des troubles transfusionnels d'origine bactérienne.
Ergeb. Bluttransfusionsforch. n° 2 p. 83 (I955)

88 - SPIELMANN W. in "Versuche zur Keimfreihaltung von Blutkonserven" (M. Matthes).
Bibl. haematol. Fasc. 6 p. 212 à 219 (I957)

89 - SPIVAK E.O. et PELISCHENKO I.A.-
Le bleu de méthylène comme désinfectant du sang conservé
Eksperimentalna . meditsina,
Kharkov I940 n° 1, p. 21.

90 - SPOONER E.T.C., TURNBULL L.H.
Bull. War Medicine 2 : 345 (I942)

91 - STEVENS A.R. Jr, LEGG J.S., HENRY B.S., DILLE J.M., KIRBY WM., FINCK C.A.-

Fatal transfusion reactions from contamination of stored blood by cold growing bacteria.
Annal Interm. Med. 39 : I228 (I953).

92 - SYKES C. C.R. Fédér. Intern. Pharm. I6e Assemblée Londres (I955)

93 - TOLY Cl. Thèse Paris I96I.

94 - TRAPET P.- Utilisation des sacs en matière plastique dans une banque de sang.
Transfusion VII n° 1 p. 35 à 37 (I964)

95 - WALTER W., BUTTON L.N., RITTS R.E. Jr -

Surgery I05 : 365 (I957)

96 - WEIL M.H.- The shock syndrome associated with bactérémia due to gram negative bacilli.
Archives of Internal Medicine
Février I958 vol. I0I n° 2 p. I84 à I93

97 - WEIL M.H., SCHUBIN H., BIDDLE M.-

Shock caused bu gram negative microorganism .
Analysed of I69 cases.
Annals of Internal. Medicine vol. 60 n° 3 p. 384 - 400 (Mars I964).

98 - WEILL M.H., ALLEN K.S.-

The effects of steroids on shock due to endotoxin.
Inflammation and diseases of connectives tissus.
Mayer L.C., Boyer J.H., Saunders W.B. Edit. Philadelphie I96I.

99 - WEILL M.H., HINSHAW LB., VISSCHER M.B., SPINL W.W. , MAC LEAN L.D.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 92 : 6I0 (I956)

100 - WESPHAL O., LUDERITZ O., EICHENBERGER E., KEIDERKING W.

cité par ROSENTHAL in "Zum Problem der pyrogenen Reaktion Transfusion von bakterienhaltingen Konservenblut". Ztl. Naturforschung 7b : 536 (I952)

101 - WHITBY L. Blood transfusion. 467 (Williams and Wilkins, Baltimore I949).

I02 - WINOGRAD - KINKEL F.

Zeit. Org. Chir. 96 : 697 (I940)

103 - YOUNG L.E. - Complications of blood transfusion. Ann. Int. Med. 6I : I36-I46, Juillet 64.

104 - ZWEIFACH B.W., THOMAS L. -

Relationship between the vascular manifestations of shock produced by endotoxins, trauma and hemorrage. Journ. Exp. Med. I06 : 385 (I957)

oOo

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

HISTORIQUE ET REVUE DE LA LITTERATURE MEDICALE..... 3

Ière étape : bases théoriques 4

2e étape : bases cliniques 6

3e étape : but thérapeutique 8

OBSERVATIONS PERSONNELLES 9

Ière observation 9

2e observation 15

3e observation 21

4e observation 25

5e observation 27

6e observation 30

ETUDE GENERALE DU TABLEAU CLINIQUE 32

ETUDE BACTERIOLOGIQUE 36

INTERPRETATION PATHOGENIQUE 40

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES 45

1 - Insuffisance d'asepsie 45

2 - Insuffisance de stérilisation du matériel 46

3 - Contamination au cours de la conservation 49

4 - Transport du sang conservé 50

5 - Facteur humain 51

6 - Bactériémie du donneur 52

TRAITEMENT 54
A - Traitement curatif 54
B - Traitement prophylactique 56
1 - Prélèvement 56
2 - Aménagement des locaux 57
3 - Stérilisation du matériel 57
4 - Nettoyage du bouchon 57
5 - Conservation du sang 58
6 - Réfrigération 59
7 - Le prélèvement dans le flacon est interdit 59
8 - Règles d'asepsie lors de la délivrance du flacon 59
9 - Dernières méthodes de prophylaxie 60
10 - La sélection et l'instruction d'un personnel compétent.... 61

CONCLUSIONS 63

oOo

TRAITEMENT 54
A - Traitement curatif 54
B - Traitement prophylactique 58
1 - Prélèvement 58
2 - Aménagement des locaux 57
3 - Stérilisation du matériel 57
4 - Nettoyage du bouchon 57
5 - Conservation du sang 58
6 - Réfrigération 59
7 - Le prélèvement dans le flacon est interdit 59
8 - Règles d'asepsie lors de la délivrance du flacon 59
9 - Dernières méthodes de prophylaxie 60
10 - La sélection et l'instruction d'un personnel compétent.... 61

CONCLUSIONS 63

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90